



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

**SÍNTESIS Y REACTIVIDAD DE COMPLEJOS CICLOPALADADOS
DERIVADOS DE *O*-ALQUILOXIMAS**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q.I. ALEJANDRO RIVERA HERNÁNDEZ



TUTOR: DR. CECILIO ALVAREZ TOLEDANO
AÑO: 2010

H. Jurado

Presidente	Dra. Teresa Mancilla Percino
Vocal	Dr. José Norberto Farfán García
Vocal	Dr. Noé Zúñiga Villarreal
Vocal	Dr. René Miranda Ruvalcaba
Secretario	M. en C. José Manuel Méndez Stivalet

El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Inorgánica 4 del Instituto de Química de la UNAM, bajo la asesoría del Dr. Cecilio Álvarez Toledano.

Parte de los resultados de este trabajo fueron presentados en los siguientes eventos científicos:

- 45º Congreso Mexicano de Química, realizado en la Riviera Maya, Quintana Roo del 18 al 22 de septiembre de 2010.
- Encuentro académico QuimiUNAM 2010, llevado a cabo en el Auditorio Alfonso Caso de la UNAM del 24 al 26 de noviembre de 2010.

A mi tía
Lilia Gabriela Hernández Pérez

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada para la realización de mis estudios de maestría (No. de Registro 227077).

Al proyecto DGAPA-PAPIIT IN201211 por el apoyo otorgado al proyecto de investigación.

A toda mi familia, especialmente a mis padres Noé Martín Rivera y María Teresa Hernández, por su amor incondicional y presencia por sobre todas las cosas para que pudiera llegar hasta aquí, y a mis hermanos Noé Rivera, Liliana Rivera y Mariana Rivera por el aliento, la compañía y el amor fraternal para perseguir mi objetivo. Los quiero mucho.

Al Dr. Cecilio Álvarez Toledano, por brindarme su amistad y todo su apoyo desde que llegue a trabajar bajo su cargo y hasta el día de hoy, muchas gracias.

Al Dr. José Guadalupe y a la Dra. María del Carmen, por sus valiosas aportaciones a lo largo de la realización de este trabajo para mejorar mi desempeño en el mismo.

A Any Adriana León, por toda la confianza, compañía y apoyo absoluto e incondicional día a día. Eres parte muy importante de mi vida y te estaré eternamente agradecido. Te amo.

A mis amigos y compañeros de maestría del laboratorio de Inorgánica 4, en especial a Alejandro Iván y a Alfredo por su aliento, el ánimo y los buenos momentos.

A los miembros del H. Jurado por los importantes comentarios para perfeccionar este trabajo.

Al personal técnico y administrativo del Instituto de Química cuyos servicios prestados influyen directamente en el éxito de este trabajo, así como al personal administrativo de la Coordinación del Posgrado en Ciencias Químicas.

Índice

	Pág.
1. Introducción	1
2. Antecedentes	2
2.1 Papel de los complejos de paladio en la catálisis	2
2.2 Reacción de Mizoroki- Heck	3
2.2.1 Generalidades	3
2.2.2 Mecanismo de la reacción de Heck	3
2.2.3 Aplicaciones	5
2.3 Sistemas catalíticos en la reacción de Heck	6
2.3.1 Catalizadores de Pd en ausencia de ligantes externos	7
2.3.2 Complejos de Pd con ligantes forforados	8
2.3.3 Complejos de Pd-ligantes tipo carbenos <i>N</i> -heterocíclicos	10
2.3.4 Complejos ciclopaladados (paladaciclos)	11
2.3.4.1 Paladaciclos fosforados	13
2.3.4.2 Paladaciclos azufrados	14
2.3.4.3 Paladaciclos oxigenados	15
2.3.4.4 Paladaciclos nitrogenados	16
2.3.4.5 Paladaciclos con heteroátomos donadores mixtos (CNP, CNS)	18
2.3.4.6 Métodos de preparación de paladaciclos	19
2.3.4.6.1 Activación del enlace C-H	19
2.3.4.6.2 Adición oxidativa	20
2.3.4.6.3 Transmetalación	21
3. Objetivos	22
4. Discusión de Resultados	23
4.1 Síntesis de 2-(2',2'-difenílhidrazono)propanaloxima	23
4.2 Síntesis de los ligantes tridentados 2-(2',2'-difenílhidrazono)propanal <i>O</i> -alquinoximas	27
4.3 Reacción de ortopaladación	33
4.4 Evaluación catalítica de los paladaciclos en la Reacción de Heck	42
4.4.1 Optimización de las condiciones en la reacción de acoplamiento tipo Heck entre 4-yodotolueno y acrilato de metilo	42
4.4.2 Reacción de Heck entre distintos yoduros de arilo 1,4-disustituidos y acrilato de metilo	45
4.4.3 Optimización de las condiciones en la reacción de acoplamiento tipo	47

Heck entre 4-bromotolueno y acrilatos de metilo y <i>n</i> -butilo	
4.4.4 Generación de la especie de Pd(0) catalíticamente activa	50
5. Sección experimental	52
5.1 Reactivos e Instrumentación	52
5.2 Síntesis de 2-(2',2'-difenilhidrazono)propanaloxima (1)	52
5.3 Método general para la síntesis de 2-(2',2'-difenilhidrazono)propanal <i>O</i> -alquinoximas (2a-c)	53
5.4 Método general para la preparación de los paladaciclos (3a-c)	56
5.5 Procedimiento general para la Reacción de Heck	58
5.5.1 Procedimiento general para la reacción de Heck entre 4-yodotolueno y acrilato de metilo	58
5.5.2 Procedimiento general para la reacción de Heck entre yoduros de arilo 1-4 disustituidos y acrilato de metilo	58
5.5.3 Procedimiento general para la reacción de Heck entre 4-bromotolueno con acrilatos de alquilo	58
6. Conclusiones	64
Referencias	65

Índice de abreviaturas

Å	Angstrom
Ar	Arilo
Bn	Bencilo
TBAB	Bromuro de tetrabutilamonio
TEAB	Bromuro de tetraetilamonio
BnTEAC	Cloruro de benciltrietilamonio
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
δ	Desplazamiento químico, vibración de flexión
DMF	Dimetilformamida
DEPT	Distortionless enhancement by polarization transfer (Distorsión reducida por transferencia de polarización)
EM	Espectrometría de masas
IR	Espectrofotometría de absorción en el infrarrojo.
Et	Etilo
FAB ⁺	Fast atom bombardment (Bombardeo de átomos rápidos)
Ph	Fenilo
GEA	Grupo electroattractor
GED	Grupo electrodonador
Hz	Hertz
EI	Electron impact (Impacto electrónico)
M ^{•+}	Ión radical
Me	Metilo
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -butilo
ppm	Partes por millón
PM	Peso molecular
Py	Piridina
pf	Punto de fusión
<i>m/z</i>	Relación masa/carga
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de ¹³ C
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de ¹ H
c	Señal cuádruple
d	Señal doble
m	Señal múltiple
qui	Señal quíntuple
s	Señal sencilla
sx	Señal séxtuple
t	Señal triple
TON	Turnover number
TOF	Turnover frequency
TEA	Trietilamina
TFA	Trifluoro acetato
Tf	Trifluorometansulfonilo
v	Vibración de tensión
TDMAI	Yoduro de tridodecilmetilamonio

1 Introducción

El papel de la química organometálica en la aplicación de los metales de transición ha tenido, desde la mitad del siglo pasado, un crecimiento enorme y cada vez más acelerado. El desarrollo de esta disciplina científica ha sido tanto en áreas investigación como en aplicaciones industriales.

El paladio es uno de los metales de transición que ha adquirido cada vez mayor relevancia en aplicaciones de procesos químicos, en especial debido a propiedades como la facilidad de intercambio redox entre los estados de oxidación estables del paladio Pd(II)/Pd(0) y la compatibilidad con una amplia diversidad de grupos funcionales.

Los compuestos ciclopaladados, también llamados paladaciclos, son una familia de complejos organometálicos de paladio que ha destacado en apenas las últimas dos décadas. El descubrimiento de éstos en la mitad de la década de 1960, originó investigación en sus aplicaciones como intermediarios en síntesis orgánica. Hoy en día, los paladaciclos son considerados fundamentales en el desarrollo de la catálisis homogénea en reacciones de acoplamiento C-C, C-N y C-S.

En 1995 Herrmann y colaboradores por primera vez utilizaron un complejo ciclopaladado como precursor en la catálisis de la reacción de Heck y en otras reacciones de acoplamiento. Desde entonces, la trascendencia que han adquirido los paladaciclos en dichas reacciones se debe en gran medida a que se ha logrado la activación no sólo de yoduros o triflatos de arilo, que son sustratos clásicos en reacciones de acoplamiento C-C, sino de especies como bromuros y cloruros de arilo y vinilo, que tienen mayor atractivo en síntesis química.

Los progresos en la aplicación de paladaciclos en reacciones de acoplamiento ha generado altas expectativas y actualmente el desarrollo de nuevas líneas de investigación ha tenido como objetivo la búsqueda de compuestos que intervengan en procesos catalíticos con aplicación potencial en la industria.

El interés creciente de los paladaciclos en el campo de la química organometálica motivó a que en este trabajo se haya llevado a cabo la síntesis de nuevos paladaciclos partir de nuevas O-alquinoximas. En la estructura de dichos complejos ortopaladados, los ligantes se unen al átomo de paladio a través de la coordinación de dos átomos de nitrógeno y la formación de un enlace intramolecular Pd-C.

Además, en este trabajo se presentan los resultados obtenidos de la evaluación de la actividad catalítica de los paladaciclos preparados en la reacción de Heck, donde se alcanzaron muy buenos resultados en el acoplamiento de diferentes yoduros y bromuros de arilo con acrilatos de alquilo.

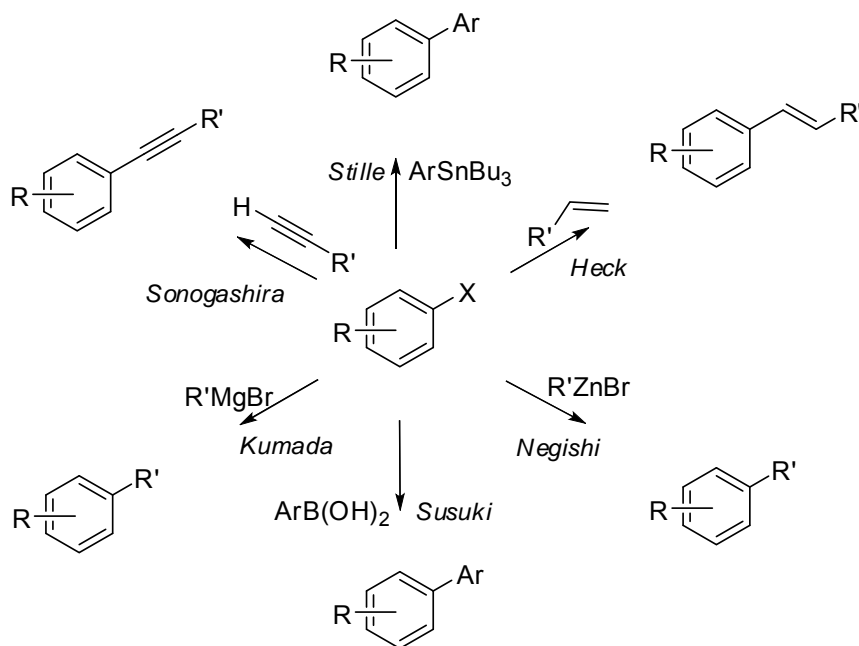
2 Antecedentes

2.1 Papel de los complejos de paladio en la catálisis

El desarrollo de las reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición ha revolucionado la forma en la que pueden ser formados los enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo, con átomos de hibridación sp y sp^2 . Esto ha cambiado profundamente las metodologías para la síntesis de productos naturales, moléculas orgánicas, polímeros, así como de bloques constructores en la química supramolecular, etc., a partir de sustratos simples, en la mayoría de los casos.

El paladio es uno de los metales de transición que ha destacado para llevar a cabo este tipo de transformaciones de manera efectiva, debido principalmente a que sus complejos ofrecen una gran variedad de posibilidades para la formación de enlaces C-C, por encima de otros metal de transición.

El fácil intercambio redox entre los estados de oxidación del paladio Pd(II)/Pd(0), la tolerancia de sus complejos a varios grupos funcionales (como carbonilos e hidroxilos^[1a]) así como su estabilidad (no son muy sensibles a la oxidación, a la humedad o incluso a medios ácidos), son características que justifican la importancia que han adquirido los complejos de paladio. Como consecuencia han sido extensamente desarrollados un gran número de procesos industriales que utilizan como catalizadores complejos de paladio, particularmente en la producción de químicos finos.



Esquema 1

En el **Esquema 1** se muestran las reacciones de acoplamiento más comúnmente utilizadas en presencia de agentes de paladio.^[1b]

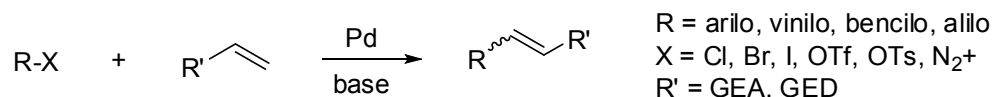
La reacción de Mizoroki-Heck (comúnmente denominada reacción de Heck, solamente) ocupa un lugar especial como uno de los métodos indispensables para preparar olefinas acopladas a grupos arilos o vinilos, la cual está mediada por agentes de paladio. El valor sintético de la reacción reside en el amplio rango de sustratos funcionalizados que pueden ser usados exitosamente como materiales de partida.

A continuación, se detallan los aspectos que involucra la reacción de Heck, tales como el mecanismo y los tipos de agentes de paladio que pueden actuar como catalizadores en dicha reacción.

2.2 Reacción de Mizoroki- Heck

2.2.1 Generalidades

La reacción en la que se lleva a cabo el acoplamiento entre olefinas con halogenuros o triflatos de arilo o alqueno, empleando cantidades catalíticas de paladio, recibe el nombre de reacción de Mizoroki-Heck (**Esquema 2**). Esta reacción fue descubierta a principios de los años 1970's de manera independiente y simultánea por los grupos de investigación de Mizoroki^[2] y Heck^[3] y actualmente ocupa una de las posiciones más privilegiadas dentro de las reacciones de acoplamiento Carbono-Carbono.



Esquema 2

La arilación de alquenos en presencia de paladio fue descubierta en 1968, aunque era necesario utilizar cantidades estequiométricas de compuestos arilmercurales (Ar₂Hg o ArHgX) y una sal de paladio (LiPdCl₃).^[4] Posteriormente, con base en la posibilidad de llevar a cabo la adición oxidativa de halogenuros (RX) a compuestos de Pd en presencia de trifenilfosfina (PPh₃) y en ausencia de agentes organomercurales,^[5] Mizoroki y Heck establecieron las condiciones generales para el uso de complejos de paladio en cantidades catalíticas.

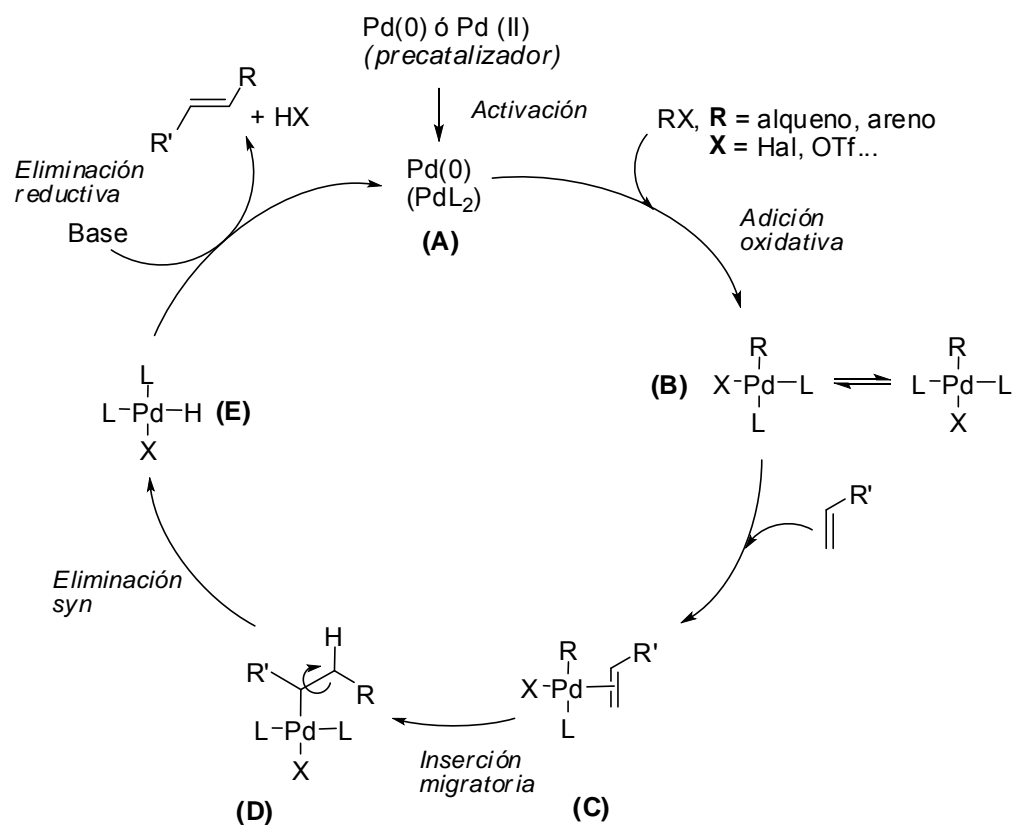
La reacción de Heck es una de las formas más sencillas de obtener olefinas sustituidas, dienos y otros compuestos insaturados, muchos de los cuales son útiles como polímeros, colorantes, productos naturales y compuestos con actividad biológica.

2.2.2 Mecanismo de la Reacción de Heck

La reactividad tipo Heck, empleada en un gran número de procesos catalizados por paladio, se basa en la habilidad por parte de las especies de Pd(0) para llevar a cabo un proceso de adición oxidativa con varios enlaces C-X (X= Hal, OTf, etc) seguida de la adición de los

intermediarios RPdX a enlaces insaturados. En el **Esquema 3** se muestra de manera simplificada los pasos más importantes del ciclo catalítico de la reacción de Heck.

El primer paso del ciclo, la activación del catalizador, consiste en la reducción del complejo Pd(II) a Pd(0) y suele llevarse a cabo con la ayuda de fosfinas y nucleófilos duros, tales como hidróxidos, alcóxidos, etc. En ausencia de fosfinas, la reducción puede también llevarse a cabo por aminas o incluso por la misma olefina usada como material de partida. Herrmann ha descrito la posibilidad de una reducción del Pd(II) por medio de sales de amonio o de fosfonio, los cuales eliminan el periodo de latencia de la reacción, el cual es normalmente asociado al proceso de activación del catalizador.^[6]



Esquema 3

El segundo paso de la secuencia catalítica es la adición oxidativa de un halogenuro de alqueno o arilo al complejo insaturado de 14 electrones de Pd(0) , generando un complejo de $\text{Pd(II) } \sigma\text{-alquenilo}$ o $\sigma\text{-arilo}$ (**B**). Este proceso es concertado, así la ruptura del enlace C-X está sincronizada con la formación de los nuevos enlaces Pd-C y Pd-X . Por lo tanto, la adición oxidativa no es tan sensible a los sustituyentes del sistema insaturado como lo es a la naturaleza del halogenuro, siendo el orden de reactividad $\text{C-I} \gg \text{C-OTf} > \text{C-Br} \gg \text{C-Cl}$,^[7] inverso al orden de la fuerza de dichos enlaces.

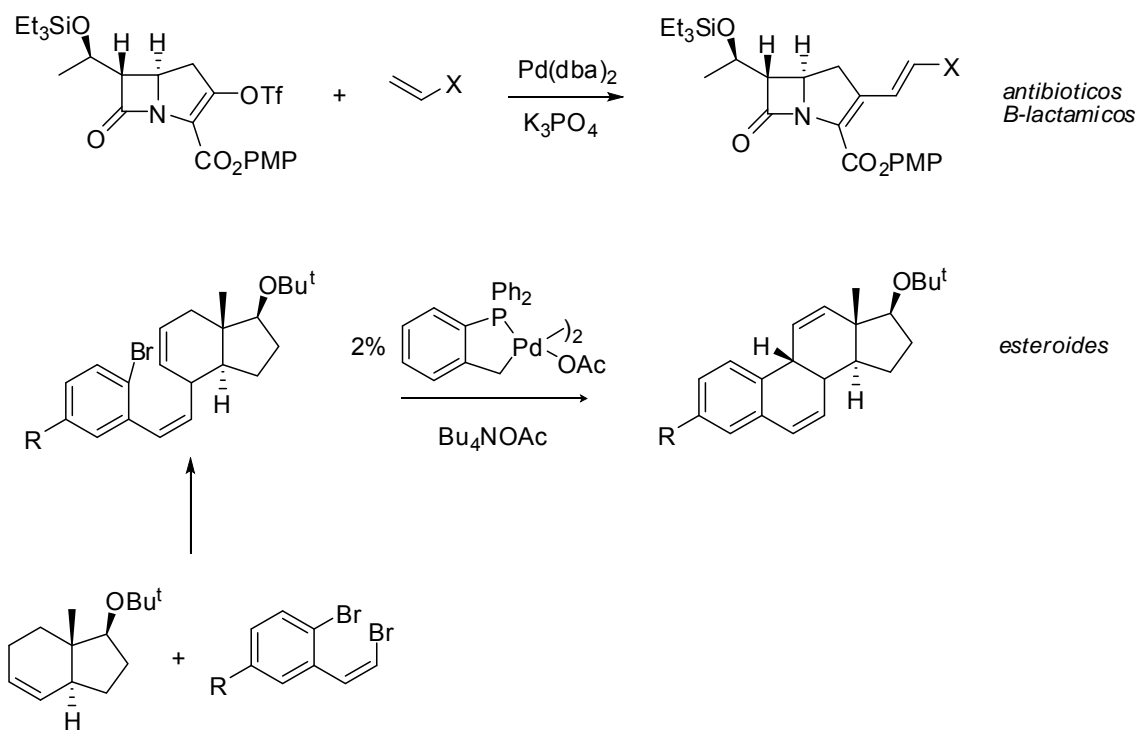
A continuación tiene lugar la formación del nuevo enlace C-C a través de un proceso de inserción migratoria *syn* del enlace- σ Pd-alqueno o Pd-arilo en la olefina que previamente se ha coordinado al metal, produciendo el intermediario **D**.

Finalmente, y tras rotación interna del enlace sencillo C-C (originalmente el doble enlace) para orientar al menos uno de los hidrógenos en posición β en *syn*-periplanar con respecto al paladio, tiene lugar el proceso de β -eliminación *syn* de hidruro, mediante el cual se obtiene el producto y el correspondiente complejo de Pd(II) (**E**), el cual tras una eliminación reductiva de HX asistida por una base, regenera las especies activas de Pd(0), completando así el ciclo catalítico.

La reacción de Heck se diferencia de las otras reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd(0) en que después de la etapa habitual de adición oxidativa interviene una inserción migratoria. Además, la reacción de Heck simple termina con una β -eliminación, mientras que las otras reacciones de acoplamiento terminan con una eliminación reductiva. El grupo R de RX no debe tener un átomo de hidrógeno reactivo en posición β de manera que la especie metal-alquilo resultante de la adición oxidativa no dé lugar a una descomposición por β -eliminación antes de la etapa de inserción (lo que llevaría a una deshidrogenación de RX). Así pues, es necesario que R sea un grupo vinilo o arilo, donde la posición β no es tan reactiva.

2.2.3 Aplicaciones

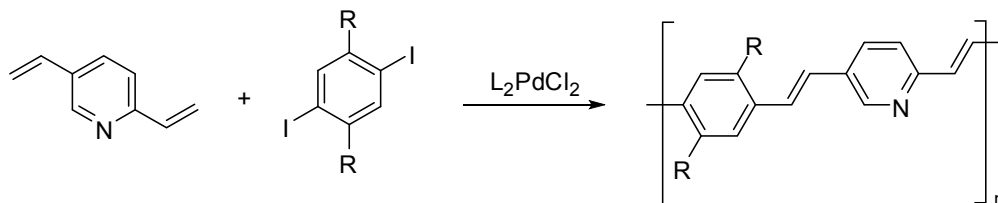
La reacción de Heck, desde su descubrimiento, ha tenido numerosas aplicaciones tanto a escala de laboratorio como industrial, en la síntesis de productos naturales, química fina y síntesis de productos de interés farmacológico.



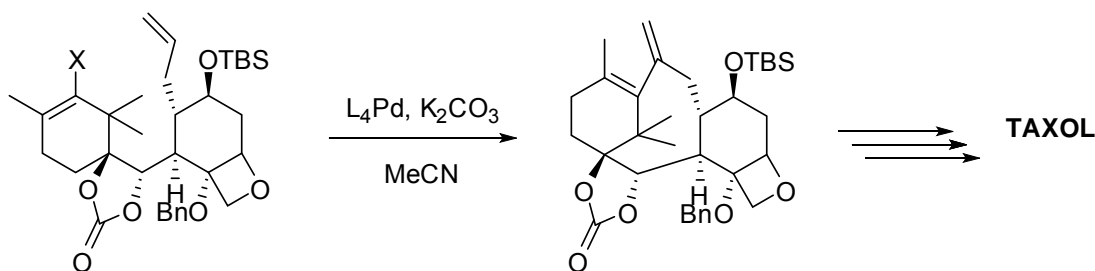
Esquema 4

El proceso, que tolera altos grados de funcionalización en los sustratos usados, procede normalmente con una alta regio y estereoselectividad como se ha demostrado por ejemplo en la síntesis de antibióticos β -lactámicos y de esteroides.^[8,9] (**Esquema 4**)

Así mismo, la reacción de Heck ha sido usada en la síntesis de macromoléculas y polímeros^[10] como poli(piridilvinilfenilvinileno) (**Esquema 5**) y como paso clave en la síntesis de anticancerígenos tan importantes como el TAXOL, en una reacción de acoplamiento intramolecular.^[11] (**Esquema 6**)

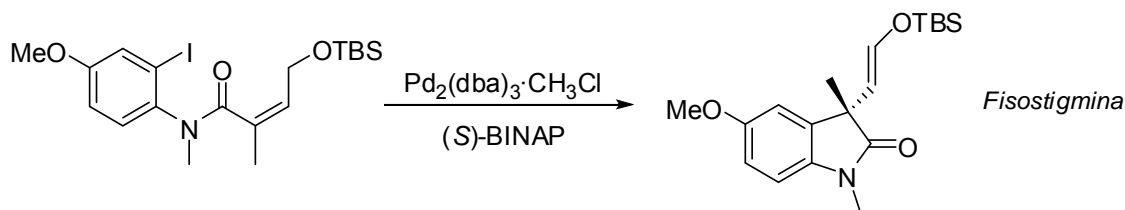


Esquema 5



Esquema 6

Finalmente, cabe destacarse que una de sus aplicaciones más importantes y más extendidas es la versión asimétrica del acoplamiento tipo Heck, que se ha empleada en la síntesis de alcaloides como la fisostigmina^[12] (usado en el tratamiento contra el glaucoma). (**Esquema 7**)



Esquema 7

2.3 Sistemas catalíticos en la reacción de Heck

Con el fin de obtener un tipo de catalizador lo suficientemente versátil capaz de llevar a cabo la Reacción de Heck tanto con sustratos activados como desactivados, así como con bromuros y cloruros de arilo,^[13] en los últimos años se han desarrollado una gran variedad de catalizadores de paladio con o sin fosfinas como ligantes (catalizadores asistidos o libres de fosfina), los cuales pueden agruparse en cuatro grandes categorías: catalizadores de paladio sin

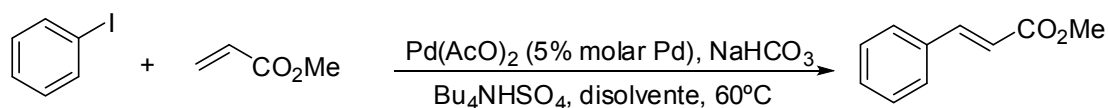
ligantes auxiliares, catalizadores con ligantes fororados, complejos de paladio con carbenos *N*-heterocíclicos como ligantes y los paladaciclos.

2.3.1 Catalizadores de Pd en ausencia de ligantes externos

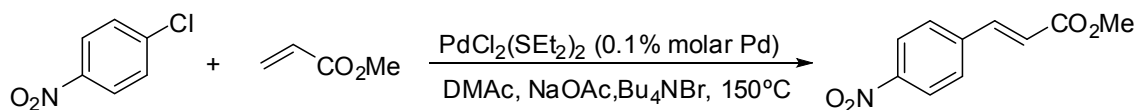
Algunos estudios que se han realizado sobre el mecanismo de reacción de Heck ha mostrado que ninguno de los pasos del ciclo catalítico generalmente aceptado parecería necesitar la presencia de una fosfina o de cualquier otro ligante coordinado al paladio. La adición oxidativa, la inserción migratoria y la eliminación reductiva no requieren la asistencia de ligantes auxiliares específicos. La reactividad del paladio en ausencia de ligantes externos es suficiente para que tenga lugar la adición oxidativa en la mayoría de los enlaces carbono-halogenuro. Por otro lado, algunos procesos libres de fosfinas pueden alcanzar una alta actividad catalítica incluso en el caso de trabajar con sustratos impedidos estéricamente.

La desventaja más importante de los sistemas libres de fosfinas es la inestabilidad de los intermediarios del ciclo catalítico, provocado por complejos de paladio con una coordinación no definida, ya que la velocidad de las reacciones puede verse afectada al desactivarse el catalizador por una serie de factores como la temperatura, variación de la concentración, cambio de la composición de la mezcla durante el curso de la reacción, etc. Por lo tanto, se concluye que los sistemas libres de ligantes externos deberían ser específicos para cada reacción, si bien aparecen cada vez mas reacciones llevadas a cabo en estas condiciones, lo cual pone de manifiesto su gran potencial.

En un principio esta metodología no se empleó asiduamente debido a la aceptada creencia de la necesidad de un ligante externo (por ejemplo, fosfinas) para reducir el Pd(II) a Pd(0) y estabilizar éste último. Jeffery sin embargo, descubrió el efecto benéfico que proporcionaba el uso de sales cuaternarias de amonio,^[14] que actúan como estabilizantes incrementando el tiempo de vida del Pd(0), sin necesidad de ligantes auxiliares. Esto quedo demostrado en otro estudio posterior del mismo autor,^[15] en el cual el acoplamiento entre yodobenceno y el acrilato de metilo tiene lugar con Pd(AcO)₂ en ausencia de trifenilfosfina, empleándose una sal de tetrabutilamonio como aditivo (**Esquema 8**). Desde entonces varios autores han investigado la efectividad de la combinación Pd(AcO)₂/Bu₄NX/Base inorgánica, para los yoduros de arilo^[16] realizando variaciones para conseguir que la reacción funcione con bromuros de arilo (con el uso de Et₄NCl^[17] o sustituyendo la sal de amonio por dimetilglioxal, DMG^[18]). En el caso de emplear cloruros de arilo, la reacción también se ha llevado a cabo con PdCl₂(SEt)₂ como catalizador, en presencia de Bu₄NBr a 150°C.^[19] (**Esquema 9**)



Esquema 8



Esquema 9

2.3.2 Complejos de Pd con ligantes fosforados

El principal efecto de los ligantes fosforados es activar el paladio, al reducirlo de Pd(II) a Pd(0) y estabilizarlo en forma de especies tales como PdL₄ o PdL₃. Entre los ligantes fosforados más empleados en la reacción de Heck, se puede citar a las fosfinas (monodentadas, bidentadas y polidentadas), los fosfitos, los fosforamiditos y sales de fosfonio.

En estudios iniciales llevados a cabo sobre la reacción de Heck, las triarilfosfinas fueron los ligantes más empleados para los complejos de paladio, proporcionando buenos resultados (elevados valores de TON y TOF)^[20] para los bromuros de arilo, especialmente la tri(*o*-tolil)fosfina (I, Figura 1) (Esquema 10).^[21]

Sin embargo, cuando se intentó aplicar el mismo protocolo a cloruros de arilo,^[22] los resultados no fueron tan buenos (rendimiento: 34%, 1% molar en Pd, 150°C), siendo la PPh₃ y la P(*p*-Tol)₃ los ligantes que mejores resultados proporcionaron (69% y 68% respectivamente).

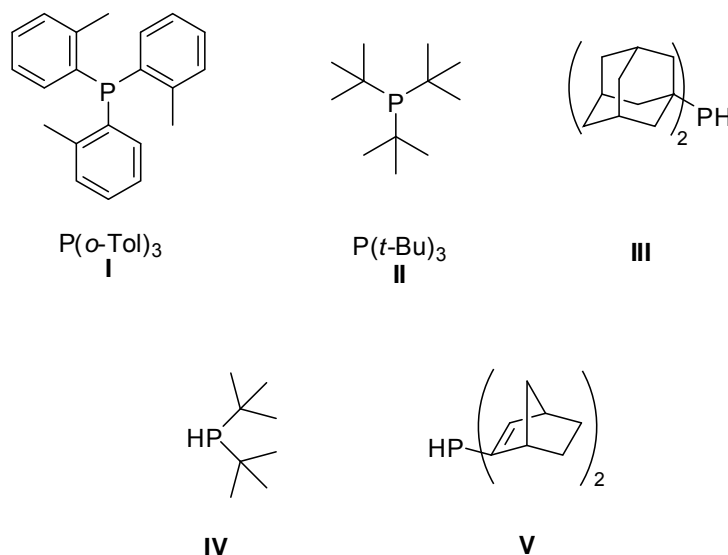
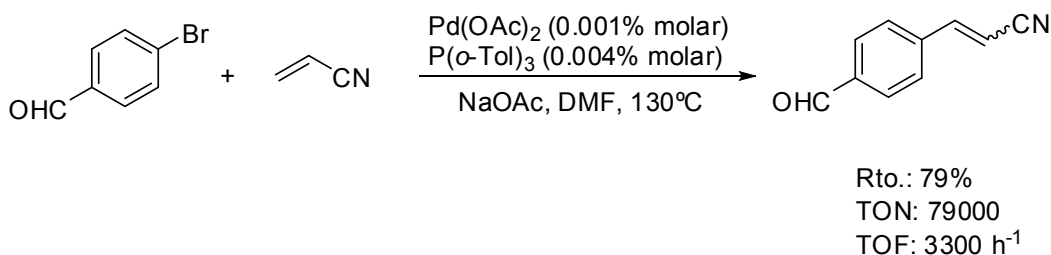


Figura 1



Esquema 10

Para obtener mejores resultados empleando cloruros de arilo como sustratos de partida, ha sido necesario recurrir al uso de fosfinas voluminosas ricas en electrones, como es el caso del tri(*tert*-butil)fosfina [P(*t*-Bu)₃].^[23] (II, Figura 1)

Recientemente se ha demostrado que las fosfinas secundarias son también ligantes muy efectivos en la reacción de Heck.^[24] Así la di(1-adamantil)fosfina (III), la di(*tert*-butil)fosfina (IV), y la di(2-norboril)fosfina (V), han proporcionado rendimientos comprendidos entre 77 y 86%, en la reacción entre 4-cloroanisol y acrilato de butilo (DMAc, 1% molar de Pd y 140°C).

Con respecto al empleo de fosfinas bidentadas como ligantes, en un principio estos sistemas fueron considerados no apropiados,^[25] ya que en comparación con los ligantes monodentados, provocaban una disminución en la velocidad de reacción (incluso la inhibían) cuando se empleaban halogenuros de arilo como sustratos. Esto es debido, probablemente, a la imposibilidad de los átomos de fósforo para adoptar la geometría *trans*, más estable termodinámicamente. Bajo condiciones especiales, por ejemplo, el uso de triflatos de arilo^[26] o una especie que capture halogenuros como una sal de plata o de talio^[27] se obtuvieron buenos resultados. Por otro lado, Overman ha demostrado que utilizando (*R*)-BINAP como ligante se puede llevar a cabo la reacción de Heck con buenos rendimientos (45-75%) y excesos enantioméricos (42-93%), al emplear cantidades elevadas de Pd (3-10% molar) para ser consideradas catalíticas.^[28]

El problema de los catalizadores basados en fosfinas es que son caros, tóxicos, no recuperables del medio de reacción debido a su inestabilidad, lo que limita seriamente sus aplicaciones industriales. Por tanto, también se han estudiado el empleo de otros derivados de fósforo menos sensibles al aire como es el caso de fosfitos, óxidos de fosfina, fosforamiditos y las sales de fosfonio.

Beller y Zapf^[29] han demostrado que los fosfitos de triarilo o de triarilo en combinación con una sal de paladio, son catalizadores eficientes para la reacción de Heck empleando bromuros de arilo tanto activados como desactivados y cloruros de arilo activados.

Si bien, ciertamente los fosfitos y los óxidos de fosfina son muy accesibles, su uso presenta algunos inconvenientes como son la necesidad de tener que emplearlos en gran exceso para obtener rendimientos satisfactorios y la obligada presencia en el medio de reacción de sales de amonio como aditivos.

Por último también cabe destacar el empleo de fosforamiditos en combinación con Pd(*dba*)₂ y de sales de fosfonio cuaternarias como ligantes del Pd, en el acoplamiento de yodobenceno y estireno^[30] llevado a cabo inicialmente por Yamamoto y colaboradores.^[31]

Con todo lo antes mencionado, se puede concluir que los ligantes fosforados permiten la obtención de complejos de paladio muy eficientes para la reacción de Heck empleando yoduros, bromuros y cloruros de arilo, alcanzándose valores comprendidos entre 100 y 10x10⁹ de TON. Su empleo, sin embargo, presenta una serie de desventajas, En el caso de las fosfinas es necesario

trabajar en atmósfera inerte y deben utilizarse en exceso. Los fosfitos y los óxidos de fosfina también deben ser usados en exceso acompañados de una sal de amonio. Los fosforamiditos requieren una alta cantidad de catalizador, mientras que las sales de fosfonio implican también el uso de aditivos y su preparación previa a partir de la correspondiente fosfina.

Además, es prácticamente imposible generalizar las condiciones de reacción para distintos sustratos empleando ligantes fosforados aquí expuestos. Existen infinitas combinaciones disolvente/catalizador/ligante/aditivo/base, que son normalmente específicas para cada uno de los casos concretos estudiados.

2.3.3 Complejos de Pd-ligantes tipo carbeno *N*-heterocíclicos

Hace 20 años se prepararon como alternativa a los ligantes fosforados en complejos de paladio, los ligantes tipo carbeno *N*-heterocíclicos.^[32] Estos ligantes (que se comportan como ligantes σ -donadores) son más baratos, menos tóxicos, relativamente fáciles de preparar y se enlazan fuertemente al metal, por lo que sus complejos presentan una alta estabilidad. En años recientes, se han sintetizado una gran variedad de estos complejos, que a su vez han mostrado una actividad muy alta en la reacción de Heck. Algunos de ellos se presentan en la **Figura 2**.

El compuesto **VI** ha sido desarrollado por Herrmann y colaboradores^[33] y se ha encontrado que cataliza la reacción entre el 4-clorobenzaldehído y acrilato de butilo en presencia bromuro de tetrabutilamonio para dar un rendimiento superior al 99% en 24 hrs (1% molar de Pd).

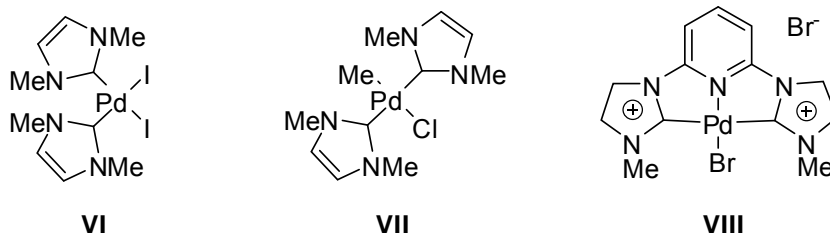


Figura 2

El complejo **VII**, preparado por Cavell^[34] ha alcanzado resultados de hasta 95 % de rendimiento en la reacción de bromuros desactivados como 4-bromoanisol utilizando 0.5% molar de Pd.

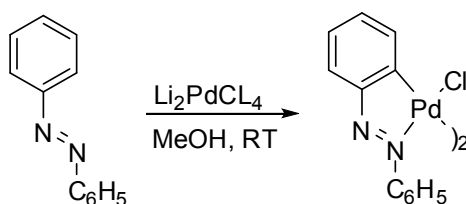
Los complejos tipo pinza derivados de la piridina, han resultado ser efectivos en la reacción de Heck empleando cloruros activados. Con el complejo **VIII** se ha obtenido rendimiento del 75% (TON = 15) en el acoplamiento entre el 4-clorobenzaldehído y estireno.^[35]

En general, los complejos de paladio que utilizan ligantes tipo carbenos *N*-heterocíclicos han resultado ser muy activos en la reacción de Heck con una gran variedad de sustratos de partida (yoduros, bromuros y cloruros de arilo), llegándose a alcanzar valores de TON del orden de 10^6 . Como desventaja, estos compuestos trabajar, en general, en atmósfera inerte.

2.3.4 Complejos ciclopaladados (paladaciclos)

Los complejos de paladio que contienen al menos un enlace metal-carbono, estabilizado intramolecularmente, por uno o más átomos neutros donadores de electrones son denominados *complejos ciclopaladados* o *paladaciclos*.

Estos compuestos fueron originalmente obtenidos a mitad de los años sesentas vía reacción de ciclopaladación de derivados del azobenceno (**Esquema 11**).^[36] Inicialmente fueron utilizados en síntesis orgánica, sin embargo recientemente han encontrado diversas aplicaciones en medicina, en dispositivos electrónicos y ópticos, y por supuesto, en catálisis donde han resultado fundamentales en el desarrollo de la catálisis homogénea, en reacciones de acoplamiento C-C, C-N y C-S.



Esquema 11

Los paladaciclos, pueden ser clasificados en dos tipos: tipo **CY** donador aniónico de 4 electrones; o **YCY** donador aniónico de 6 electrones (**Figura 3**). Los primeros existen usualmente como dimeros unidos por halógenos o el ión acetato como puente, con dos posibles conformaciones: *cisoide* o *transoide* (**Figura 4**). Los paladaciclos **CY** pueden ser neutros, catiónicos o aniónicos. Las especies neutras también se pueden ser monoméricas, diméricas o *bis*-ciclopaladados (**Figura 5**), dependiendo de la naturaleza de los otros ligantes X. El átomo de carbono unido al metal es usualmente aromático sp^2 y menos comúnmente un carbono sp^3 alifático o un sp^2 vinílico (**Figura 6**). Además el grupo donador puede provenir de una gran diversidad de grupos funcionales, adicionalmente a los azobencenos están las aminas, iminas, piridinas, tiocetonas, amidas, oxazolinas, éteres, tioeteres, oximas, hidrazonas, etc.

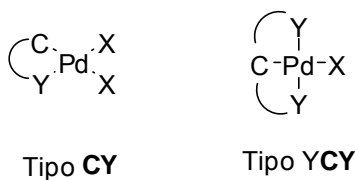


Figura 3

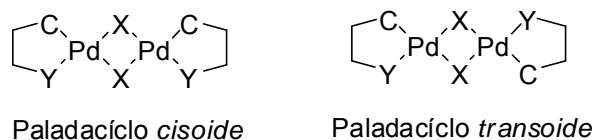


Figura 4

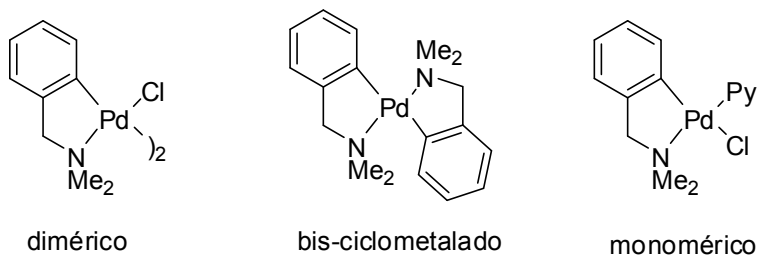
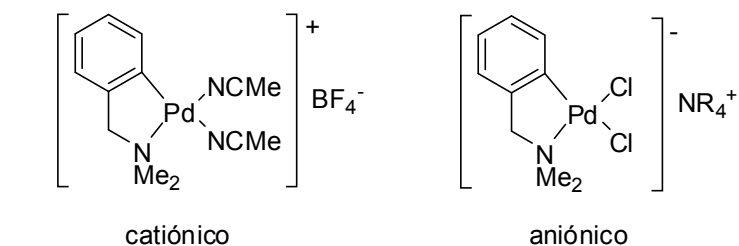


Figura 5

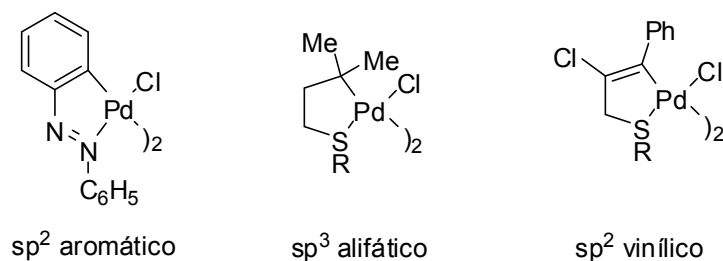


Figura 6

Los paladaciclos **YCY** de tipo pinza suelen ser simétricos (usualmente con anillos equivalentes de 5 o 6 miembros) o asimétricos (con anillos de 5 o 6 miembros combinados) (Figura 7).

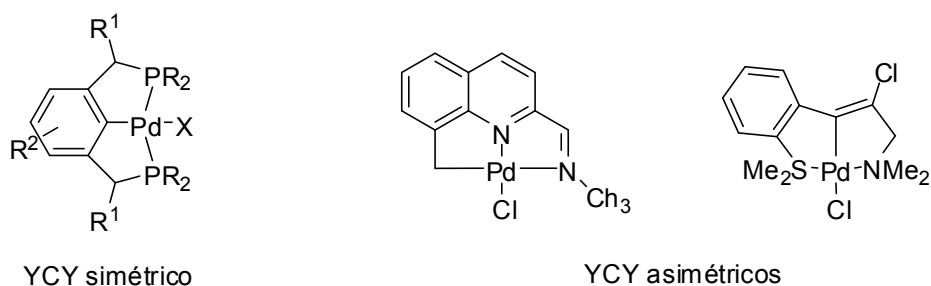
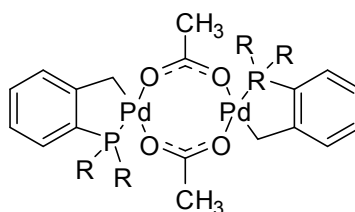


Figura 7

A pesar de que su descubrimiento fue hace casi 50 años, no fue sino hasta 1995 cuando comenzó a plantearse su uso como catalizadores en reacciones de acoplamiento C-C, tras los buenos resultados obtenidos por Herrmann y colaboradores^[37] en el acoplamiento tipo Heck de bromuros y cloruros de arilo con acrilato de butilo usando el complejo dimérico $Pd_2[P(o-Tol)_3]_2(\mu-OAc)_2$ (conocido actualmente como el catalizador de Herrmann). (Figura 8)



R = *o*-Tolil

Figura 8

Gracias a propiedades físicas de estos compuestos, como su gran estabilidad térmica, el empleo de paladacilos como precursores catalíticos presenta una serie de ventajas sobresalientes, como son su sencilla preparación y la fácil modulación de sus propiedades electrónicas y estéricas simplemente cambiando, entre otros factores, el tamaño del metalociclo, la hibridación del átomo de carbono enlazado al Pd o el átomo donador (N, P, S, O).

Los paladacilos empleados como catalizadores en la reacción de Heck, pueden ser clasificados en función a los átomos donadores de electrones presentes en los mismos. Así podemos hablar de paladacilos fosforados, azufrados, oxigenados, nitrogenados y por último de paladacilos con átomos donadores mixtos.

2.3.4.1 Paladacilos fosforados

En la reacción de Heck se han utilizado como precursores catalíticos una gran variedad de complejos ciclometalados en los cuales el P actúa como átomo donador.

Complejos tipo PC

Dentro de los complejos tipo PC, destacan aquellos que emplean fosfinas o fosfitos como ligante donador.

De entre los paladacilos derivados de fosfinas, el catalizador de Herrmann (**Figura 8**) ha sido uno de los precatalizadores más utilizados en la reacción de Heck,^[37] proporcionando muy buenos rendimientos, especialmente en el caso de bromuros activados (4-bromobenzaldehído, 0.0005% molar en Pd, TON = $2 \times 10^5 - 10^6$). En cambio, para los bromuros desactivados (bromobenceno, 2-bromotolueno y 4-bromoanisol) ha sido necesario aumentar la cantidad del catalizador hasta un 1% molar en Pd. Este catalizador también ha proporcionado buenos resultados con cloruros activados (4-clorobenzaldehído, 0.02% molar en Pd, rendimiento: 45%; 4-cloroacetofenona, 0.001% molar en Pd, rendimiento: 40%), siendo necesario el uso de Bu₄NBr como aditivo en estos casos.

Por lo que respecta a los paladacilos tipo *PC* basados en fosfitos, Bedford y colaboradores,^[38] han preparado los complejos **IX** y **X** (**Figura 9**) y han demostrado que el catalizador **IX** posee actividades muy elevadas (TON = 5.75×10^6) en la reacción de Heck con bromuros activados como la 4-bromoacetofenona, si bien empleando condiciones drásticas de

reacción (180°C, 69 horas). El catalizador monomérico **X** ha permitido la obtención de un valor de TON de 500 en el acoplamiento entre la 4-bromoacetofenona y acrilato de butilo.

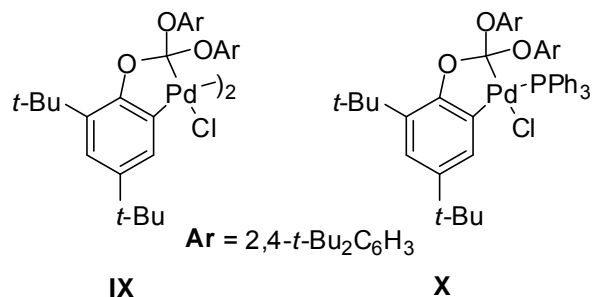


Figura 9

Complejos tipo PCP

Los paladacilos **XI** y **XII** (**Figura 10**) han sido sintetizados por Milstein y colaboradores.^[39] Este tipo de complejos no son sensibles al aire, por lo que no es necesario llevar a cabo las reacciones bajo atmósfera inerte. El complejo **XI** ha permitido alcanzar un valor de TON de 5.12×10^5 para la reacción del yodobenceno con acrilato de metilo, mientras que **XII** ha proporcionado unos valores elevados de TON para la reacción entre bromuros de arilo y acrilato de metilo (bromobenceno, TON = 1.33×10^5 ; 4- bromobenzaldehído, TON = 1.13×10^5).

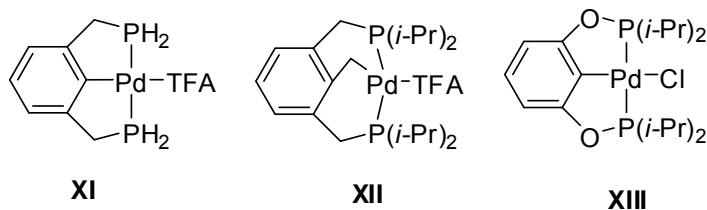


Figura 10

Con respecto a los paladacilos PCP derivados de fosfinitos, el complejo **XIII** preparado por Jensen y su grupo^[40] ha resultado un catalizador muy eficiente para el acoplamiento entre estireno con cloruros de arilo tanto activados, como desactivados (0.67% molar en Pd; CsOAc, dioxano, 120°C/120 horas o 180°C/24 horas). Además este catalizador presenta la ventaja de no ser sensible ni al aire ni a la humedad, siendo así mismo termodinámicamente muy estable.

2.3.4.2 Paladacilos azufrados

Más recientemente se han empleado como precatalizadores para la reacción de arilación de alquenos, complejos ciclopaladados en los cuales el átomo de azufre actúa como átomo donador de electrones.

Complejos tipo SC

Los paladacilos **XIV** y **XV** (**Figura 11**), estudiados por Dupont^[41] tienen una alta actividad catalítica cuando se emplean como sustratos de partida en la reacción de Heck tanto con yoduros

(TON = 2×10^6), como bromuros (TON = $2\text{-}3 \times 10^4$), así como cloruros de arilo (TON = 5×10^3). Cabe mencionar que este tipo de catalizadores en su versión quiral, también se han empleado en acoplamientos tipo Heck quirales, aunque ha sido necesario utilizar cantidades relativamente altas de paladio (0.5-1% molar de catalizador de Pd).^[42]

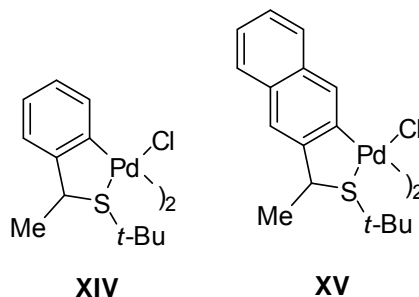


Figura 11

Complejos tipo SCS

Los paladaciclos tipo pinza SCS **XVI**^[43] y **XVII**^[41] (Figura 12), han sido sintetizados por los grupos de Bergbreiter y Dupont respectivamente. Mientras que el primero ha sido efectivo para la reacción entre yodobenceno y el acrilato de metilo (TON de 7×10^4) pero no para los bromuros de arilo; el segundo ha proporcionado un valor de TON 1.35×10^4 para el acoplamiento de bromuros de arilo activados como 4-bromobenzaldehído con acrilato de metilo.

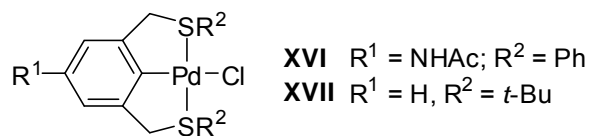


Figura 12

2.3.4.3 Paladaciclos oxigenados

También se han utilizado como precursores en la reacción de Heck, complejos ciclometalados en los cuales un átomo de oxígeno actúa como donador de electrones. Dentro de este tipo de catalizadores, Echeverren y colaboradores^[44] han estudiado la actividad catalítica de los oxopaladaciclos **XVIIIa-b** (Figura 13). En este estudio se pudo llegar a reducir la cantidad empleada de catalizador hasta $10^{-4}\%$ molar para el acoplamiento de yodobenceno y acrilato de butilo (72% para **XVIIIa**, 62% para **XVIIIb**).

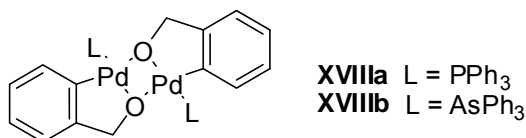


Figura 13

2.3.4.4 Paladaciclos nitrogenados

El uso como catalizadores en la reacción de Heck de paladaciclos, en cuya estructura es el nitrógeno el átomo donador de electrones, tuvo sus inicios en los complejos derivados de iminas **XIX** y **XX** (Figura 14) sintetizados por Milstein y colaboradores.^[45] Los valores de TON obtenidos son muy elevados, comprendidos entre 1.3×10^5 para el paladaciclo **XX** en la reacción de bromuros de arilo, y 1.4×10^6 para el complejo **XIX** para el acoplamiento tipo Heck de yoduros de arilo con olefinas.

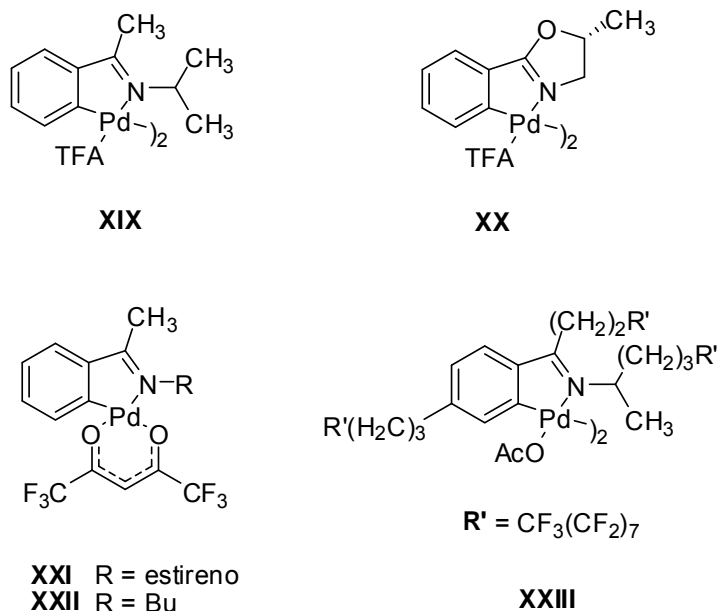


Figura 14

También se han preparado complejos derivados de imina **XXI** y **XXII**^[46] que han resultado ser activos en la reacción de Heck entre yodobenceno y estireno tanto en fase heterogénea como homogénea, utilizando tri(*n*-propil)amina como base (**XXI**: TON = 15600, 11 hrs; **XXII**: TON = 9100, 120 hrs).

Por otro lado, el paladaciclo perfluorado **XXIII**, ha sido empleado por Gladysz^[47] en la reacción de Heck de yoduros y bromuros de arilo en condiciones homogéneas en ausencia de disolventes fluorados (DMF, TEA, TON = $10^5 - 10^6$). Las propiedades térmicas de este catalizador (es soluble en el disolvente solamente a altas temperaturas), han sido aprovechadas por los autores para llevar a cabo un estudio mecanístico de la reacción, en el que se afirma que los paladaciclos actúan realmente como una fuente de nanopartículas de paladio coloidales, estabilizadas en el disolvente orgánico.

Más recientemente, Beletskaya^[48] ha estudiado el comportamiento en la reacción de Heck de una serie de paladaciclos diméricos y monoméricos del tipo *NC* (Figura 15). Los complejos diméricos **XXIV** y **XXV** son los que han proporcionado los resultados más satisfactorios. Con el paladaciclo **XXIV** se alcanzó un TON de 4.1×10^6 empleando 10^{-5} % molar en Pd para la reacción

entre yodobenceno y acrilato de etilo. Con **XXV** se alcanzaron los valores de TON más elevados cuando se utilizan como productos de partida bromuros de arilo (4.35×10^4 para 4-bromoacetofenona, 720 para bromobenceno).

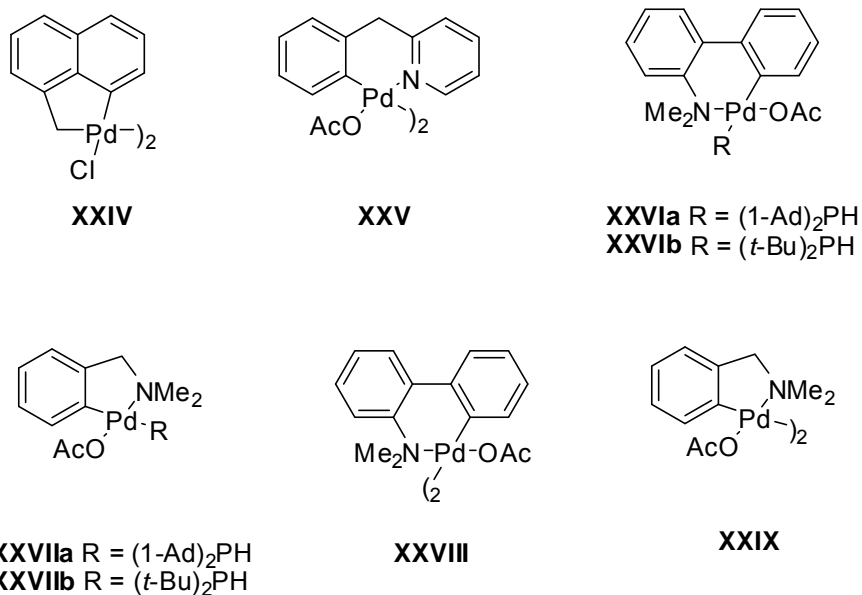


Figura 15

La actividad catalítica del paladaciclo **XXIV** también ha sido estudiada por otros grupos de investigación. Por ejemplo, en un estudio elaborado por Iyer y Ramesh^[49] se demostró que este complejo es capaz de catalizar la reacción entre bromobenceno y estireno en NMP con un TON de 8.67×10^4 . También ha resultado para los cloruros de arilo activados (TON = 7×10^4).

En estudios realizados por Indolese y Studer^[50] con los catalizadores monoméricos **XXVIa-b** y **XXVIIa-b**, preparados *in situ* mediante la reacción con diversas fosfinas secundarias con los paladaciclos dimericos **XXVIII** y **XXIX** respectivamente, se ha demostrado que los paladaciclos derivados de la di(1-adamantil)fosfina y de la di(*ter*butil)fosfina, son los que mejores resultados han proporcionado en la reacción de Heck empleando cloruros de arilo desactivados (4-cloroanisol, acrilato de butilo, 0.05% molar en Pd, rendimientos: 46-77%).

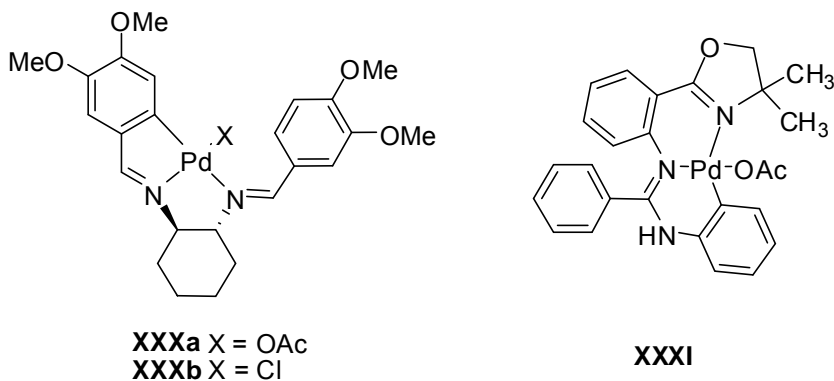


Figura 16

Por último, se destaca el uso de los paladaciclos **XXXa-b** (Figura 16) preparados a partir del (1*R*,2*R*)-1,2-diaminociclohexano.^[51] Con **XXXa** se alcanzó un TON = 847000 (rto.: 84.7%, 0.0001 % en mol de Pd) para el acoplamiento entre yodobenceno y el acrilato de metilo; mientras que con **XXXb** se alcanzó un TON = 9570 (rto.: 95.7%, 0.01 molar en Pd). Además con **XXXb** como catalizador se alcanzaron rendimientos hasta del 100% (TON = 10000, 0.01 % molar en Pd) en el acoplamiento del yodobenceno con el 2-norborneno, y de 84 % en la reacción de Heck entre el 2-norborneno y el 4-bromobenzaldehído, con DMSO como disolvente.

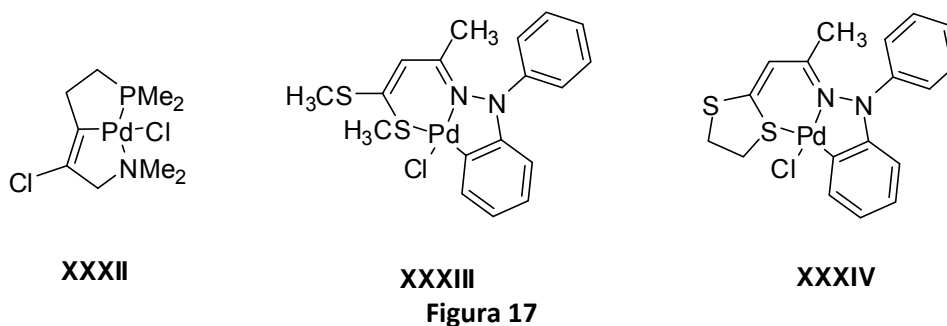
También, Wu y sus colaboradores^[52] reportaron el estudio de la actividad catalítica del complejo **XXXI** en la reacción de Heck, en el que se alcanzaron rendimientos de hasta 99 % en el producto de acoplamiento de la 4-bromoacetofenona y el estireno (usando 1 % molar del catalizador, TON = 99), y de 92 % rendimiento en el producto de acoplamiento del 4-bromotolueno y el estireno (1% molar de catalizador, TON = 92).

2.3.4.5 Paladaciclos con heteroátomos donadores mixtos (CNP y CNS)

Finalmente se puede mencionar una clase de paladaciclos cuya actividad catalítica es poco estudiada, los paladaciclos con ligantes tridentados donde los átomos donadores coordinados al centro metálico no pertenecen al mismo elemento.

Si bien en la literatura se pueden encontrar ejemplos de la síntesis e identificación de estos complejos,^[53, 54] se encuentran pocos reportes de su uso como precursores catalíticos.

Dupont y sus colaboradores diseñaron el paladacilo asimétrico CNP **XXXII**^[55] (Figura 17) que contiene un anión vinílico. El estudio de su actividad catalítica arrojó valores de TON de hasta 10⁶ en la alquenilación de yoduros de arilo.



En nuestro grupo de trabajo, F. Ortega Jimenez^[56] reportó la síntesis de paladaciclos derivados de α -difenílhidrazonocetenditioacetales, y posteriormente L. Guzmán López^[57] evaluó la actividad catalítica de uno de dichos complejos (**XXXIII**) en la reacción de Heck, alcanzándose rendimientos de hasta 70.4% del producto de acoplamiento entre 4-yodotolueno y el acrilato de metilo, usando 3% en mol de Pd.

Más recientemente, A. Rosas Sánchez^[58] evaluó la actividad catalítica de el complejo ortopaladado **XXXIV** en la reacción tipo Heck entre el 4-yodotolueno y el acrilato de metilo, alcanzando valores de TON de hasta 8772 usando 0.01% molar del complejo de Pd.

Considerando la enorme versatilidad y variedad de compuestos ciclopaladados con actividad catalítica en la reacción de Heck, la relevancia que han adquirido estos compuestos en las últimas dos décadas se refleja en la continua investigación y desarrollo de sistemas catalíticos cada vez más especializados. La búsqueda de paladacilos que medien procesos catalíticos de potencial aplicación industrial ha sido la nueva tendencia, originando nuevas líneas de investigación.

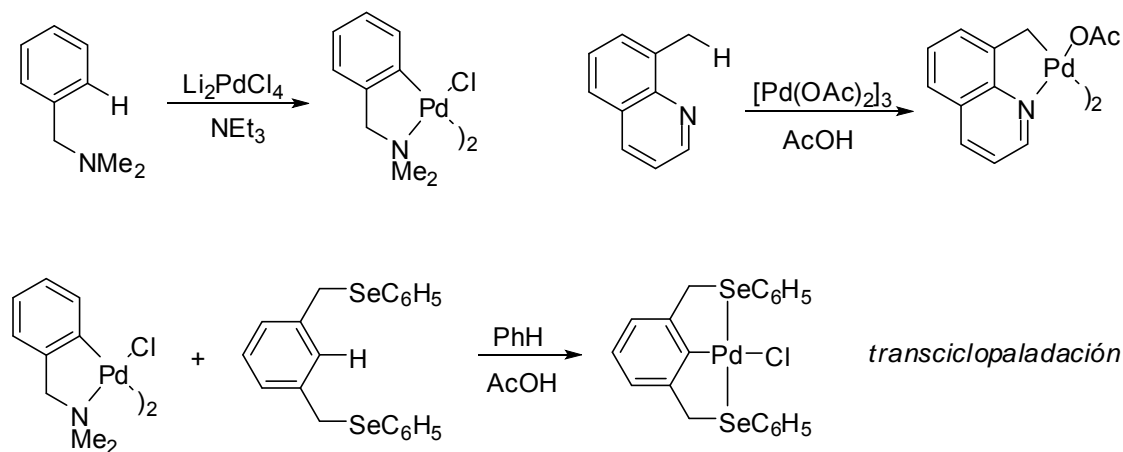
Afortunadamente, hoy en día existen diversas metodologías que hacen posible obtener una enorme diversidad de paladacilos, son tres los métodos generales: por activación del enlace C-H, por adición oxidativa y por transmetalación.

2.3.4.6 Métodos de preparación de paladacilos

Los procedimientos de síntesis de los complejos ciclopaladados en general involucran la formación de uno o dos anillos de 5 o 6 miembros, estabilizados por grupos neutros donadores de electrones.

2.3.4.6.1 Activación del enlace C-H

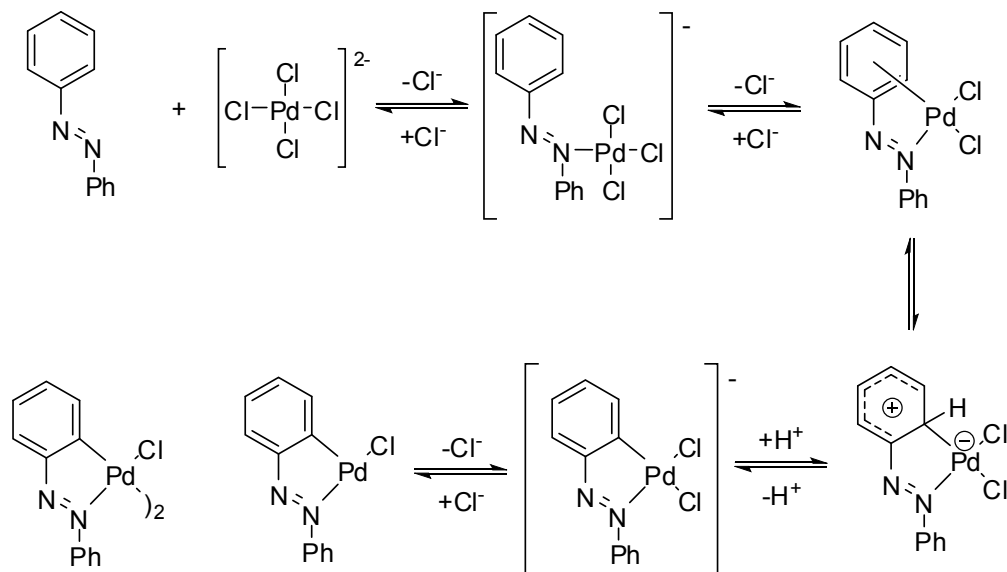
El proceso de paladación asistido por la formación de un quelato, también llamado ortopaladación, es la forma para la construcción de paladacilos más simple y directa.^[59] Los agentes de ortopaladación comunes incluyen sales de tetracloropaladato (las más usadas dado su costo y su facilidad de uso) en presencia de una base apropiada,^[60] o el acetato de paladio en ácido acético o benceno. Otro método para su obtención es el intercambio de ligante a partir de otro paladacilo (transciclopaladación).^[61] (**Esquema 12**)



Esquema 12

Las reacciones de ciclopaladación proceden por diversos mecanismos,^[62] pero es sabido que la ciclopaladación de los derivados aromáticos, ocurre en un proceso de *Sustitución Electrofílica Aromática* (**Esquema 13**).^[63] La investigación de los detalles del mecanismo han sido llevadas a cabo en la ortopaladación de ligantes nitrogenados por acetato de paladio en

cloroformo y ácido acético. Existe evidencia que indica que la activación del enlace C-H solamente ocurre en el plano de coordinación del centro metálico.^[64]



Esquema 13

2.3.4.6.2 Adición oxidativa

La adición oxidativa de halogenuros de arilo y, en mucha menor medida, de los halogenuros de alquilo, que poseen uno o más grupos donadores de electrones, es también un método práctico para generar paladacilos que no pueden obtenerse por el método general de activación del enlace C-H. Las fuentes de paladio usuales son Pd(dba)₂ o Pd₂(dba)₃, que generan especies diméricas de paladio con halogenuros puente, paladacilos neutros tipo pinza dependiendo del agente paladante y el ligante empleados.

Este procedimiento ha sido aplicado exitosamente para preparar paladacilos con anillos de 3 o 4 miembros (**Figura 18**), que no sería posible obtenerlos por el método de activación del enlace C-H.^[65, 66] Además este método es importante porque permite obtener paladacilos que tienen grupos funcionales reactivos sobre el ligante, que posteriormente pueden sufrir reacciones sobre éste último (**Esquema 14**).

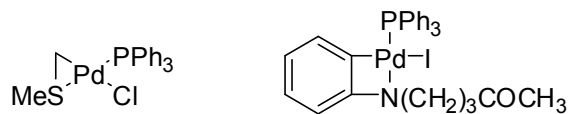
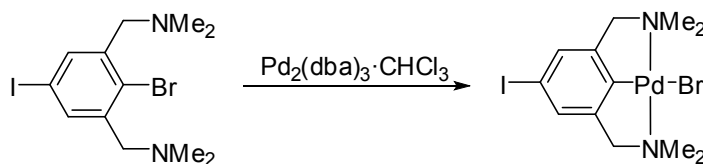


Figura 18

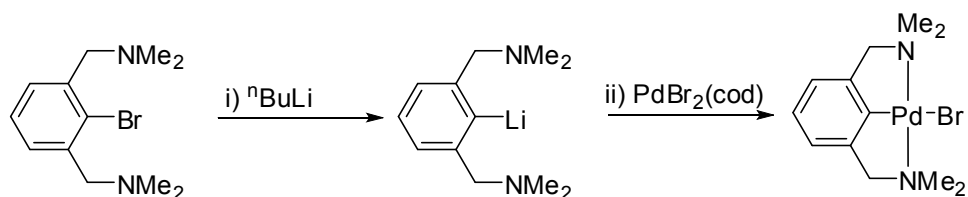


Esquema 14

2.3.4.6.3 Transmetalación

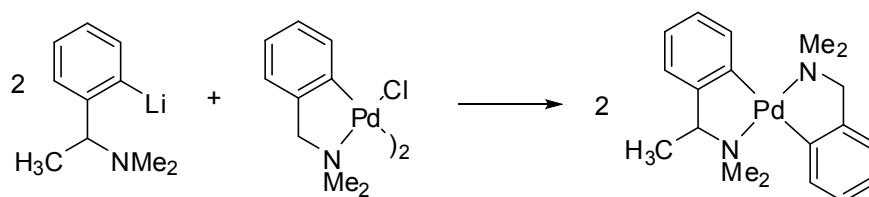
La reacción de transmetalación es un método interesante para preparar paladacilos. En la mayoría de los casos, los agentes de transmetalación son compuestos organolitiados o organomercurados.

Los agentes organolitiados pueden ser preparados directamente por la litiación selectiva del ligante o por un intercambio Li/Halogeno, que suele ser cuantitativo (**Esquema 15**).^[67]



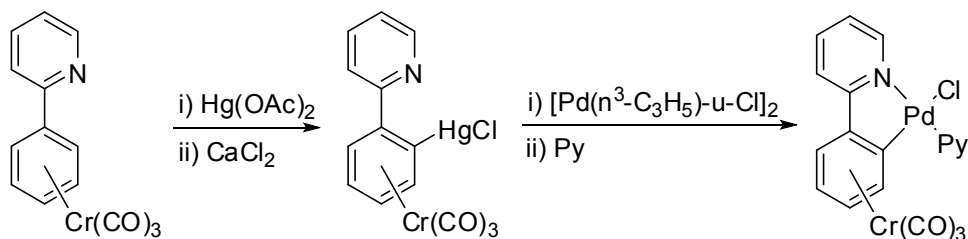
Esquema 15

Compuestos *bis*-ciclopaladados se pueden preparar fácilmente por transmetalación entre compuestos organolitiados u organomercurados con ligantes que contienen N u O, y paladacilos diméricos halogenados (**Esquema 16**).^[68]



Esquema 16

La transmetalación vía compuestos organomercurados es útil para la generación de paladacilos con quiralidad planar que contengan un fracción $\text{Cr}(\text{CO})_3$ (**Esquema 17**).^[69]



Esquema 17

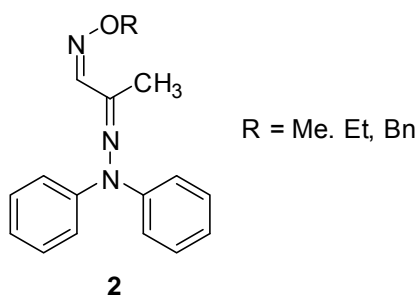
3 Objetivos

Objetivo general:

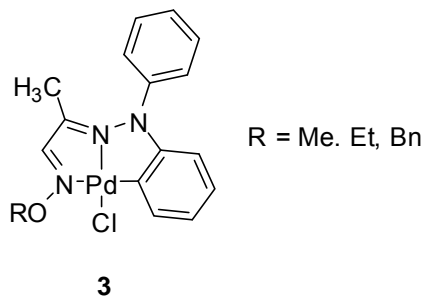
- Preparar nuevos compuestos ciclopaladados, a partir de ligntes tridentados CNN, para evaluar su efectividad como precursores catalíticos en la reacción de acoplamiento carbono-carbono tipo Heck.

Objetivos específicos:

- Sintetizar e identificar los compuestos 2-(2',2'-difenilhidrazono)propanal O-alkiloximas del tipo **2**.



- Preparar e identificar los nuevos paladacilos **3a-c** a partir de sus respectivos ligantes **2a-c**.



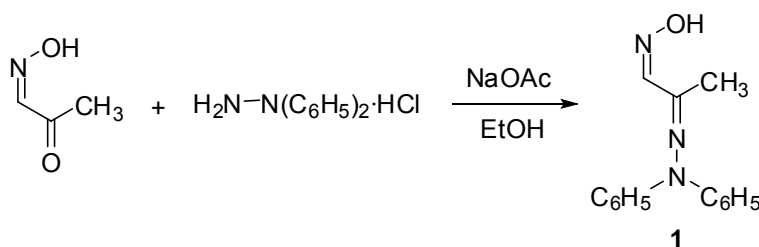
- Llevar a cabo el estudio catalítico de la reacción de Heck, con los paladacilos **3**, acrilato de metilo y diversos yoduros de arilo, para evaluar el efecto de los distintos parámetros de reacción en el rendimiento del producto de acoplamiento y así determinar las mejores condiciones de la misma.
- Realizar el estudio catalítico de los paladacilos **3** en la reacción de Heck que involucra 4-bromotolueno y acrilatos de alquilo, y así determinar las condiciones de reacción que lleven a los mejores rendimiento del producto de acoplamiento.

4 Discusión de Resultados

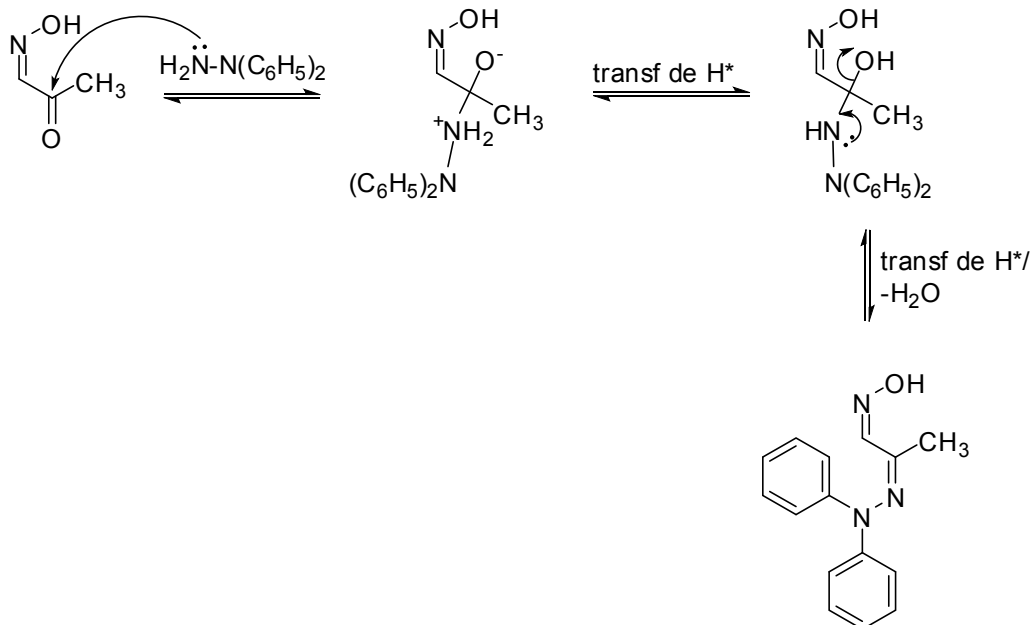
4.1 Síntesis de 2-(2',2'-difenilhidrazono)propanal oxima (1)

Las oximas, iminas e hidrazonas son compuestos que contienen un doble enlace carbono-nitrógeno y en general resultan de la reacción entre aminas primarias y un grupo carbonilo de aldehído o cetona, previa eliminación de agua. Siguiendo esta metodología, en este trabajo se utilizó como compuesto de partida la 2-(2',2'-difenilhidrazono)propanaloxima (**1**) para la preparación de los ligantes alquil-oxima **2a-c**.

La síntesis del compuesto **1** se llevó a cabo con un rendimiento del 90 % a partir del clorohidrato de *N,N*-difenilhidrazina y la 1-oxima de piruvaldehído en medio básico (**Esquema 18**).

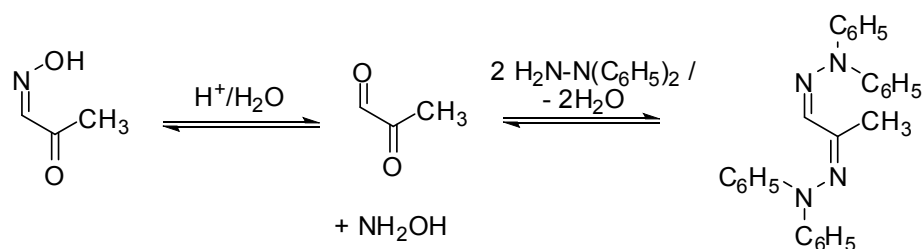


El compuesto **1** se forma como producto de la condensación entre el grupo amina (-NH₂) de la *N,N*-difenilhidrazina y el grupo cetona de la 1-oxima de piruvaldehído.



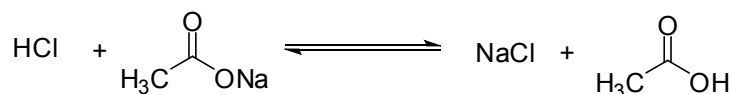
La reacción de formación del compuesto **1** procede, en primer lugar, con la adición nucleofílica del grupo amina sobre el carbonilo del grupo cetona, formándose un hemiaminal como intermediario, el cual pierde una molécula de agua para conducir a la imina correspondiente (**Esquema 19**).^[86]

Cabe resaltar algunos aspectos del proceso de síntesis. En solución, la *N,N*-difenilhidrazina es liberada del clorhidrato, y es entonces que puede participar en la reacción de condensación, a la vez que es generado ácido clorhídrico. El medio básico provisto por el acetato de sodio tiene la función de neutralizar dicho ácido ya que de otra manera este podría reaccionar con la oxima de partida regenerando el aldehído y el rendimiento de la reacción bajaría notablemente con la obtención del subproducto dimina. (**Esquema 20**)



Esquema 20

El ácido acético generado *in situ* en el medio de reacción (**Esquema 21**) es débil en comparación con el ácido clorhídrico, y evita la hidrólisis de la 1-oxima de pirivaldehído y además provee el medio ácido para que la reacción de formación de la imina **1** proceda.



Esquema 21

La 2-(2',2'-difenilhidrazono)propanaloxima (**1**) se purificó por cromatografía en columna. El compuesto es un sólido de color amarillo claro en un rendimiento del 90% y con un punto de fusión de 120 °C.

El compuesto **1** fue caracterizado por las técnicas espectroscópicas convencionales y los datos espectroscópicos obtenidos se describen a continuación:

El espectro en el infrarrojo del compuesto **1** muestra las siguientes bandas de tensión: ν_{C-H} en 2903 cm^{-1} , $\nu_{C-H \text{ arom}}$ en 3071 cm^{-1} , $\nu_{C=N}$ en 1589 cm^{-1} y ν_{O-H} en 3192 cm^{-1} , éstas últimas dos bandas son características para moléculas con el grupo funcional oxima. Además de una banda de flexión δ_{C-H} en 1430 cm^{-1} .

El espectro de masas el compuesto **1** (**Figura 20**), realizado por la técnica de impacto electrónico, muestra el ión molecular M^+ en $m/z = 253$, el cual también corresponde al pico base. Además se observan los siguientes iones fragmento: en $m/z = 221$ (5 %) que corresponde a la pérdida de los grupos -OH y -CH₃ del ión molecular, en $m/z = 168$ (80 %) el ión fragmento

$[\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)_2]^+$, finalmente en $m/z = 77$ (10 %) el ión fragmento $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$, así como señales de valores de m/z características de la fragmentación del anillo bencénico.

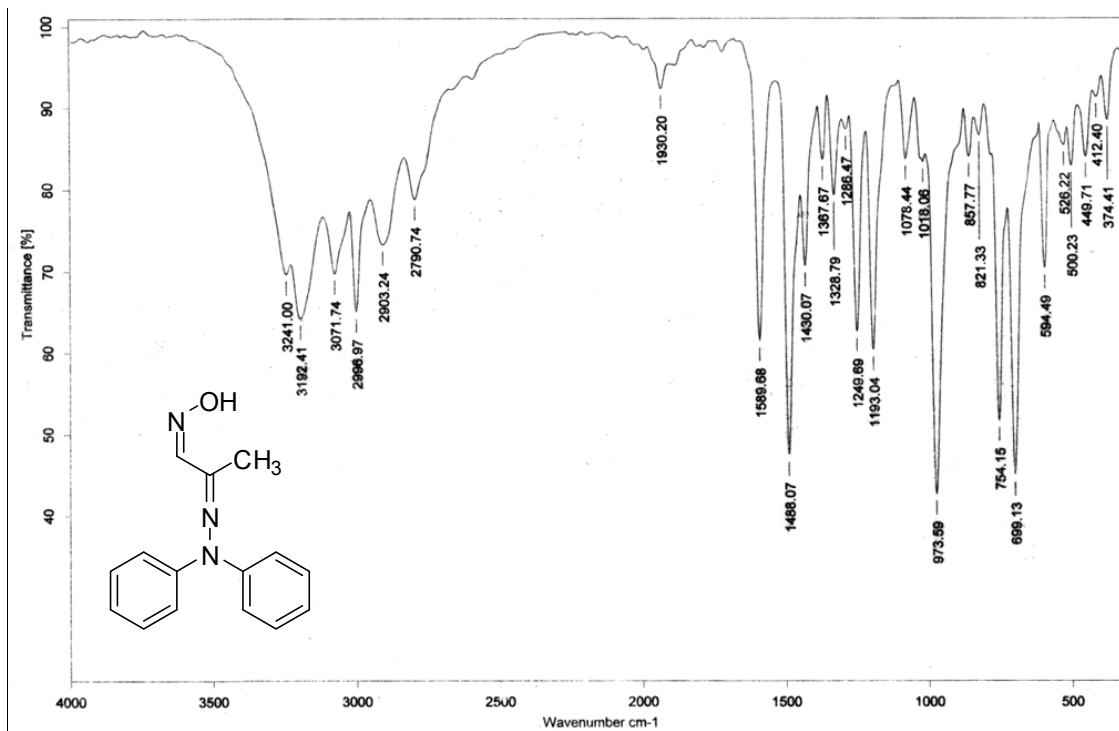


Figura 19. Espectro de IR (KBr) del compuesto 1

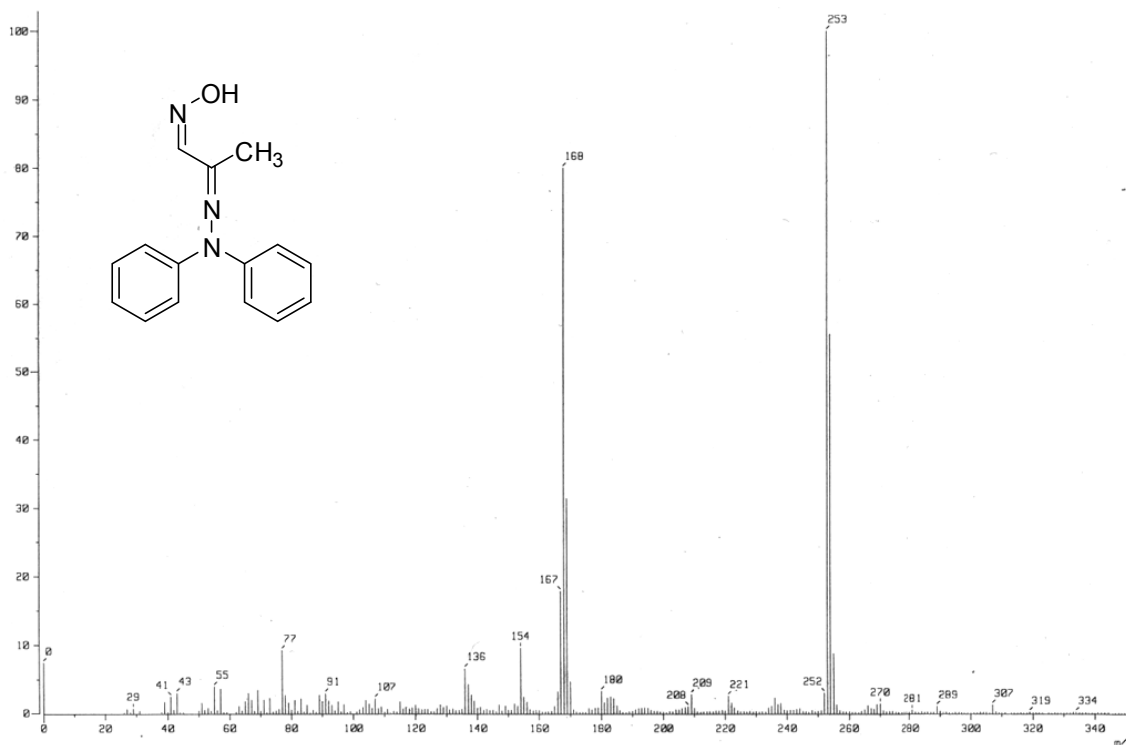


Figura 20. Espectro de masas (IE) del compuesto 1

La **Figura 21** ilustra el espectro de RMN ^1H para el compuesto **1**. Se observa una señal simple en 1.7 ppm que integra para tres protones y que se asigna al grupo $-\text{CH}_3$ (H3). Los protones aromáticos muestran dos señales, una múltiple entre 7.05-7.12 ppm que integra para 6 protones que corresponden a H5 y H7, y una señal triple en 7.31 ppm que integra para 4 protones y se asignan a H6. Finalmente, hacia campo bajo aparecen 2 señales simples que integran para un protón cada una: el protón de la fracción imínica (H1) en 8.02 ppm y en 8.77 ppm la señal del protón del grupo $-\text{OH}$ (H8).

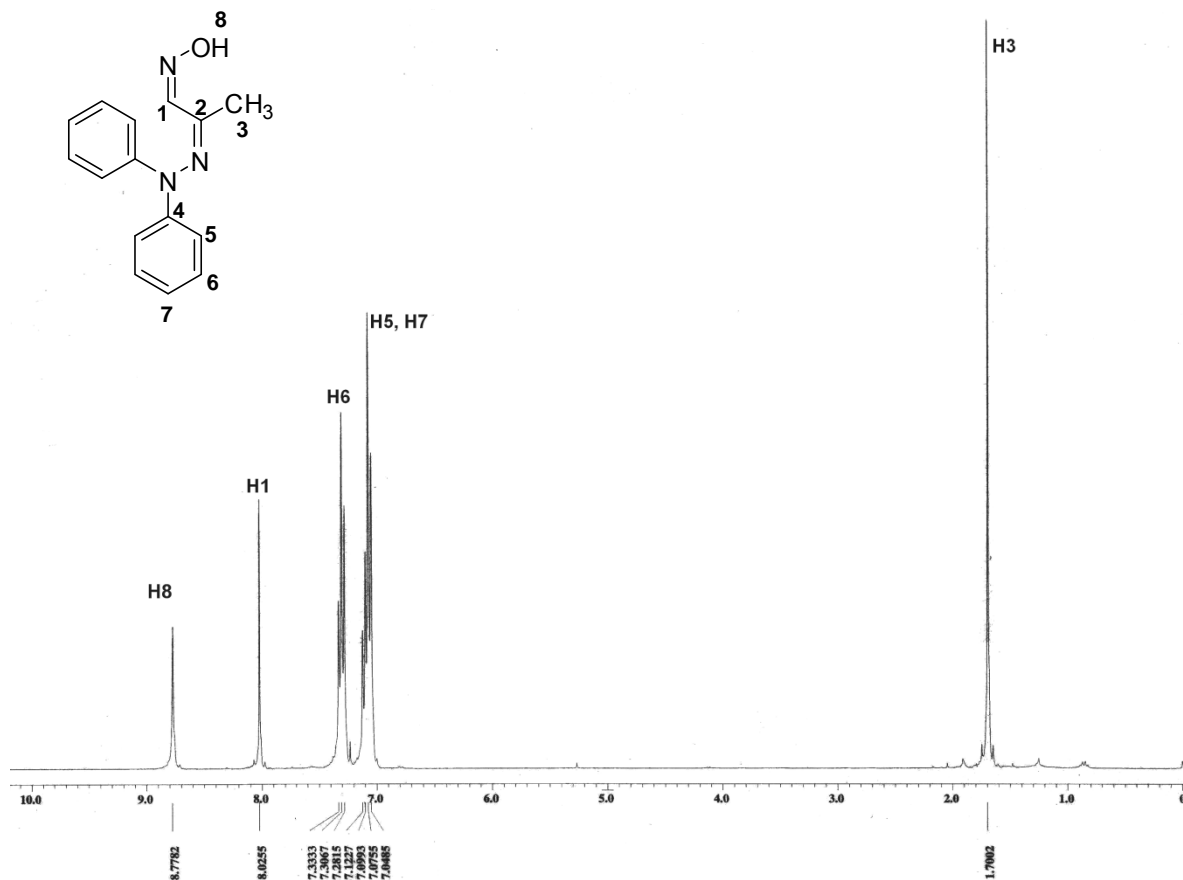


Figura 21. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) del compuesto **1**

El espectro de RMN ^{13}C del compuesto **1** (**Figura 22**) presenta el número de señales esperadas. Así, la señal de C3 se observa en 15.83 ppm, los carbonos aromáticos aparecen en 122.3, 124, 129 y 147.7 ppm (C5, C7, C6, C4 respectivamente), mientras que la señal del carbono del grupo oxima $\text{C}=\text{N}$ (C1) se encuentra a 152.7 ppm y el carbono cuaternario imínico C2 esta en 155.4 ppm. La identidad de los carbonos cuaternarios C2 y C4 se confirmaron con el experimento RMN ^{13}C -DEPT.

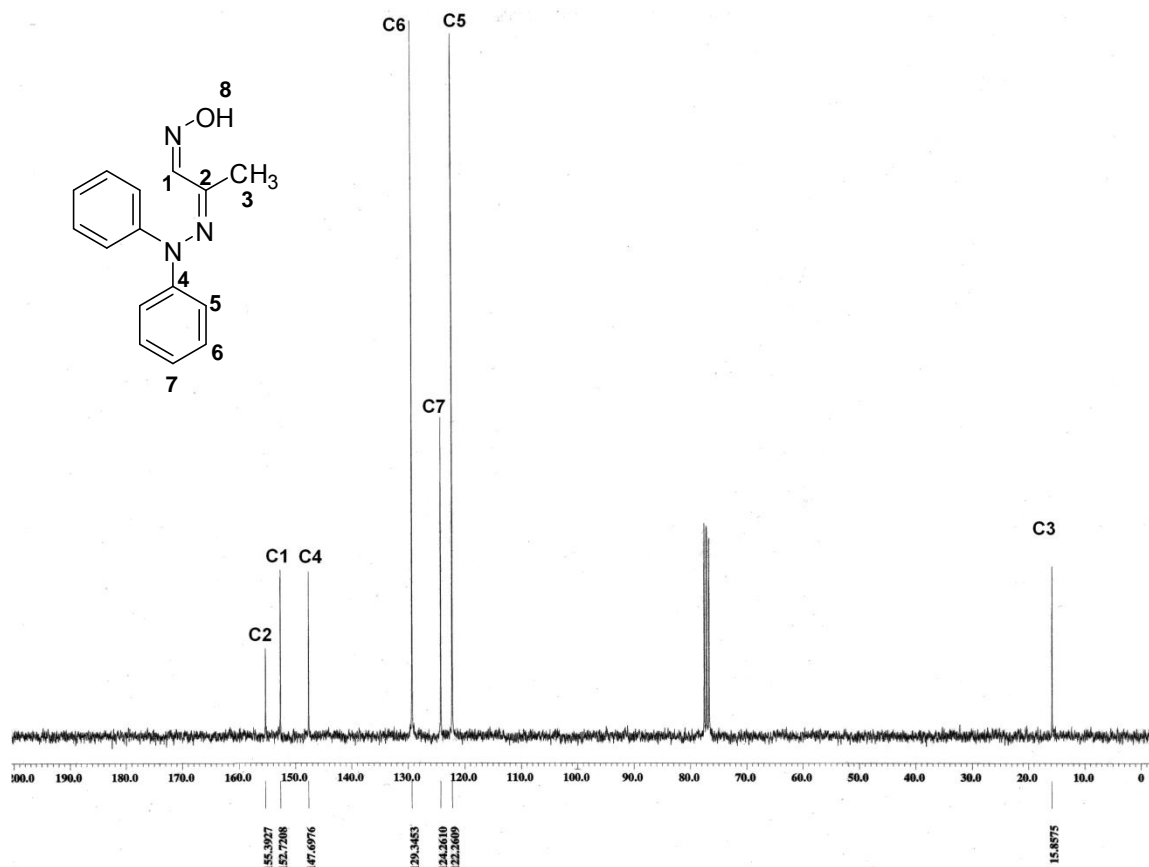
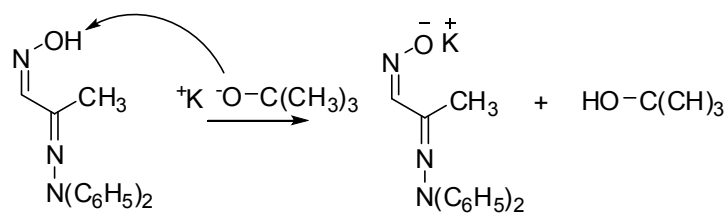


Figura 22. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) del compuesto **1**

4.2 Síntesis de los ligandos tridentados 2-(2',2'-difenilhidrazono)propanal *O*-alquinoximas (2a-c)

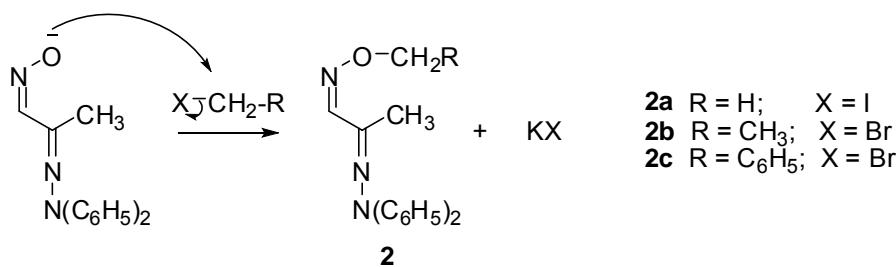
Los nuevos ligandos tridentados **2a-c** fueron obtenidos de forma general como productos de la sustitución nucleofílica entre un agente alquilante adecuado y la 2-(2',2'-difenilhidrazono)propanaloxima (**1**).

En primer lugar se llevó a cabo la formación del *O*-anión ($\text{C}=\text{N}-\text{O}^-$) del compuesto **1** (Esquema 22) para generar un nucleófilo mejor que el original grupo oxima ($\text{C}=\text{N}-\text{OH}$). La desprotonación se logró por medio de una reacción ácido-base entre el compuesto **1** y el *tert*-butóxido de potasio. La solución se mantuvo a 0°C para favorecer la estabilidad el anión.



Esquema 22

Las *O*-alquil oximas **2a-c** se obtuvieron a partir de la reacción del anión derivado de **1** y el halogenuro de alquilo correspondiente, a través de una reacción de sustitución nucleofílica (**Esquema 23**).



Esquema 23

Los ligantes del tipo **2** fueron purificados por cromatografía en columna, los rendimientos y puntos de fusión se resumen en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Punto de fusión y rendimiento de **2a-c**.

Compuesto	R	Punto de fusión (°C)	Rendimiento %
2a	H	80	80
2b	CH ₃	89	96
2c	C ₆ H ₅	60	92

La síntesis de **2a** y **2b** requirió del uso de 5 equivalentes del haluro correspondiente, esto debido a la alta volatilidad de los mismos a presión atmosférica normal. Además considerando que la reacción de sustitución nucleofílica es exotérmica, la mezcla de reacción se mantuvo a 0°C para evitar en la mayor medida posible la pérdida de estos reactivos.

La caracterización de los nuevos compuestos **2a**, **2b** y **2c** se realizó con las técnicas espectroscópicas de IR, EM, RMN ¹H y ¹³C. A continuación se discuten los datos espectroscópicos que confirman la estructura de dichos compuestos. En cada una de las técnicas se ejemplifica con los espectros del compuesto **2a** en general y se mencionan los aspectos particulares de **2b** y **2c**.

Esencialmente, al haber alquilado el oxígeno del grupo oxima (-OH) solamente se modificó una fracción de la molécula. Por lo tanto se esperaba que los espectros de los compuestos **2a-c** mostraran similitudes con el compuesto de partida **1**.

El espectro de IR del ligante **2a** (**Figura 23**) muestra las bandas $\nu_{C=C \text{ arom}}$ en 1485 cm⁻¹, $\nu_{C-H \text{ arom}}$ en 3068 cm⁻¹, $\nu_{C=N}$ en 1590 cm⁻¹, $\nu_{C-H \text{ alif}}$ en 3035 cm⁻¹. El espectro ya no muestra la banda ancha característica de -OH por encima de los 3000 cm⁻¹, sino que aparece la banda de tensión ν_{C-O} en 1201 cm⁻¹. En la **Tabla 2** se muestran los datos de espectroscopía de infrarrojo de los compuestos **2a-c**.

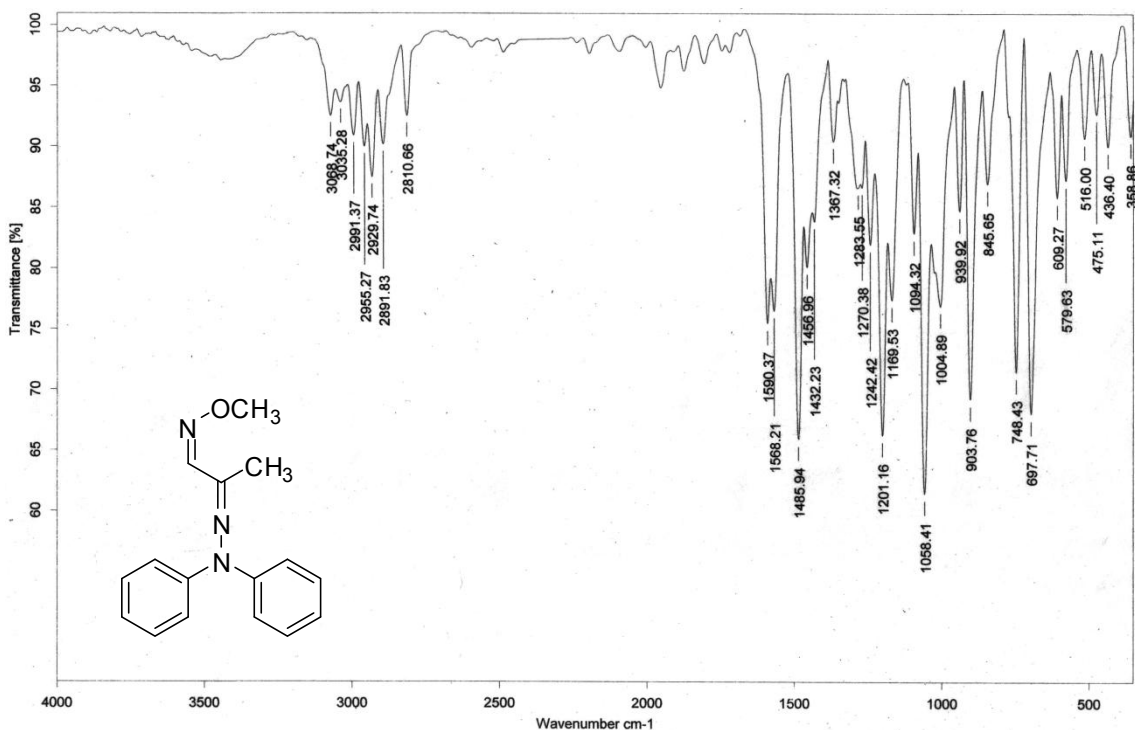


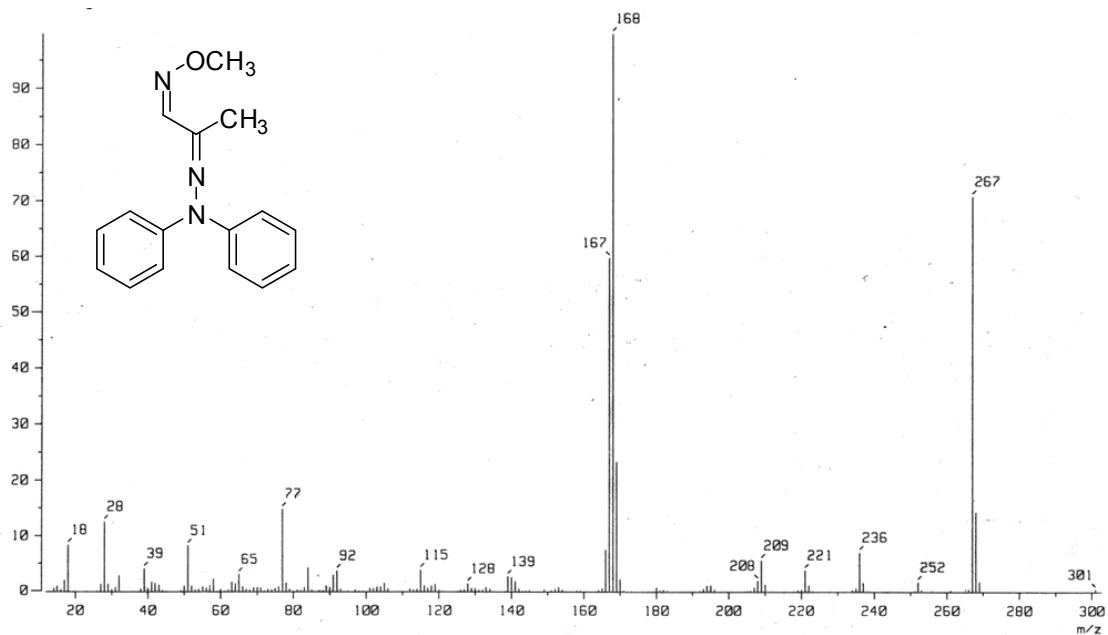
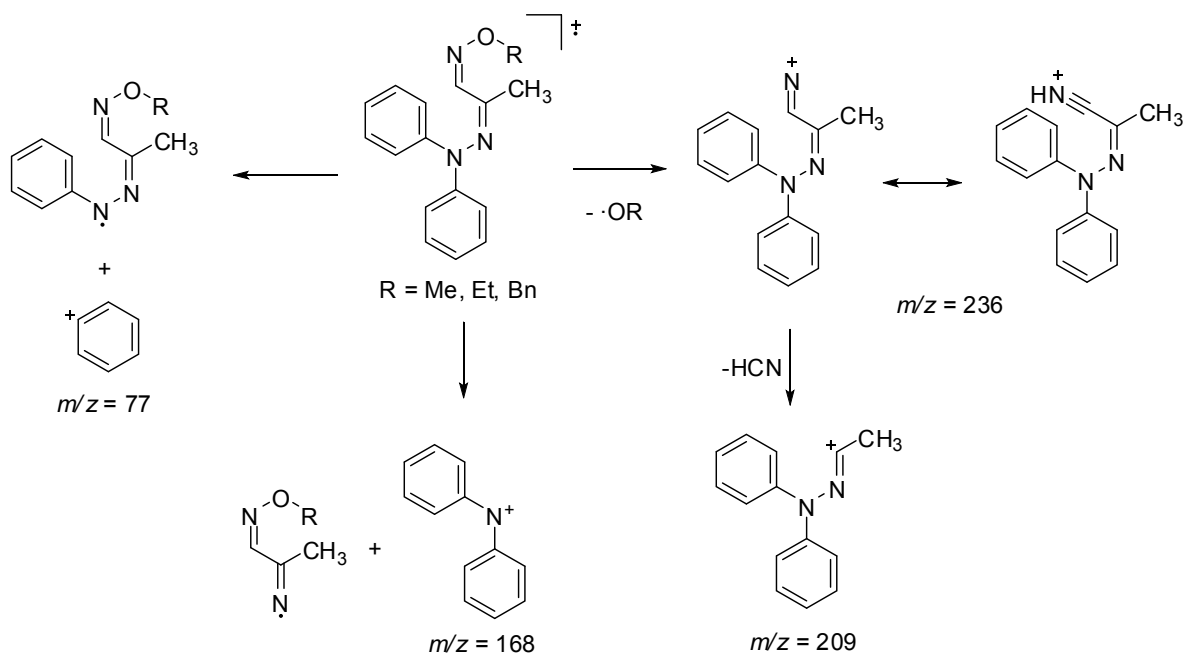
Figura 23. Espectro de IR (KBr) del compuesto **2a**

Tabla 2. Bandas representativas en el IR (cm^{-1}) de los compuestos **2a-c**.

	2a	2b	2c
$\nu_{\text{C=C arom}}$	1485	1486	1490
$\nu_{\text{C-O}}$	1201	1206	1205
$\nu_{\text{C=N}}$	1590	1589	1590
$\nu_{\text{C-H arom}}$	3068	3062	3063
$\nu_{\text{C-H alif}}$	3035	3038	3033

Los espectros de masas realizados por la técnica de impacto electrónico de los compuestos **2a**, **2b** y **2c** muestran claramente los iones moleculares M^+ $m/z = 257$, 281 y 343 respectivamente, además de los iones fragmento $[M-OR]^+$ de $m/z = 236$, $[M-NOR]^+$ de $m/z = 221$ y $[M-HC=NOR]^+$ de $m/z = 209$. El pico base de los tres espectros aparece en $168 m/z$ y que corresponde al ión fragmento común $[N(C_6H_5)_2]^+$. En el **Esquema 24** se presenta un patrón de fragmentación propuesto para los ligantes **2a-c**.

El espectro de RMN ^1H del compuesto **2a**, **Figura 25**, muestra señales similares a las del compuesto de partida **1**. Una señal simple en 1.7 ppm que integra para tres protones asignada al grupo metilo (H_3). En 3.9 ppm se observa una señal simple que se asigna al grupo metoxi $-\text{OCH}_3$ (H_8). Los protones aromáticos muestran: una señal múltiple entre $7.05\text{-}7.12 \text{ ppm}$ que integra para 6 protones asignada a H_5 y H_7 , y en 7.31 ppm una señal triple asignada a H_2 que integra para 4 protones. La señal simple del protón imínico HC=N (H_1) se encuentra en 7.9 ppm . La **Tabla 3** muestra los datos de RMN de ^1H de los compuestos **2a-c**.

Figura 24. Espectro de masas (IE) del compuesto **2a**

Esquema 24

La señal de los protones del metileno del grupo benciloxi en **2c** (H8, 5.05 ppm) se encuentran desplazados a campos bajos en comparación con los protones en la misma posición de **2a** y **2b** (3.9 y 4.19 respectivamente). Este hecho se explica por el efecto anisotrópico del anillo bencénico, en la que los átomos de hidrógeno del metileno se encuentran fuera del plano perpendicular de protección del anillo bencénico.

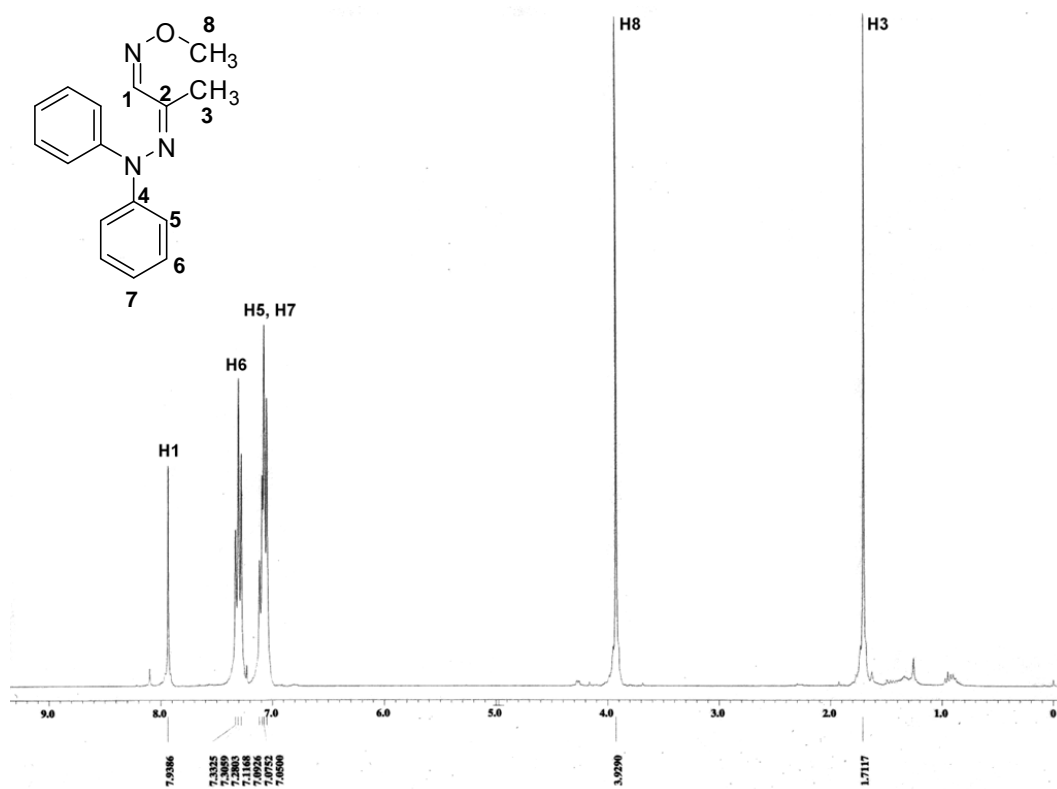


Figura 25. Espectro de RMN ^1H (CDCl₃) del compuesto 2a

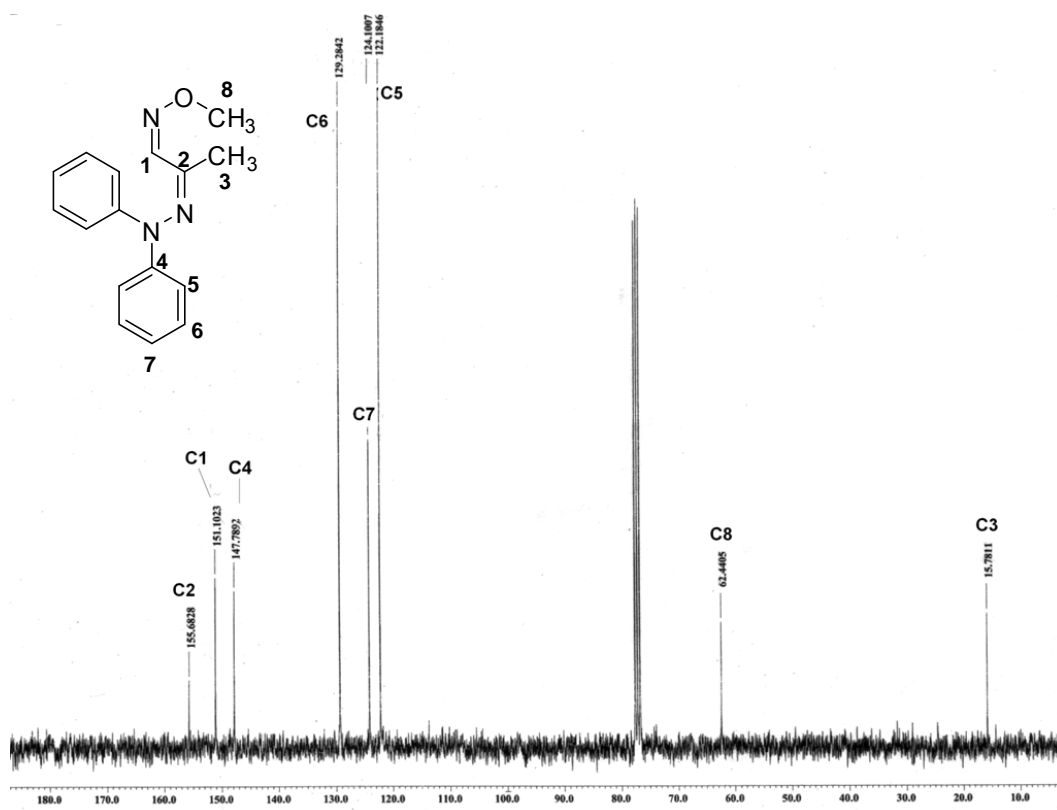


Figura 26. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃) del compuesto 2a

Discusión de resultados

El espectro de RMN ^{13}C de **2a** (Figura 26), muestra las señales en 15.78 y 62.44 ppm que corresponden a los carbonos de los grupos metilo C3 y C8 respectivamente. Las señales de los carbonos aromáticos C5, C7, C6 y C4 se encuentran en 122.18, 124.1, 129.28, 147.79 ppm respectivamente y las señales de los carbonos imínicos C1 y C2 ($\text{C}=\text{N}$) aparecen en 151.1 y 155.68 ppm. La **Tabla 4** muestra los datos de RMN de ^{13}C de los compuestos **2a-c**.

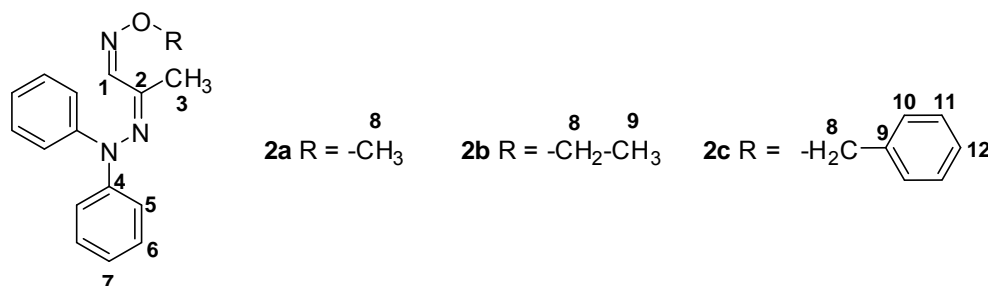


Tabla 3. Datos de RMN de ^1H de los compuestos **2a-c**. CDCl_3 , δ (ppm)

	2a	2b	2c
H1	7.90 s	7.94 s	7.92 s
H3	1.70 s	1.60 s	1.60 s
H5, H7	7.05-7.12 m	7.05-7.12 m	7.03-7.05 m
H6	7.31 t, $J = 7.98$ Hz	7.33 t, $J = 4.44$ Hz	7.25-7.36 m
H8	3.93 s	4.19 c, $J = 7$ Hz	5.05 s
H9	-	1.29 t, $J = 7$ Hz	-
H10, H11, H12	-	-	7.25-7.36 m

Tabla 4. Datos de RMN de ^{13}C de los compuestos **2a-c**. CDCl_3 , δ (ppm)

	2a	2b	2c
C1	151.10	150.75	151.64
C2	155.68	156.44	155.53
C3	15.78	15.76	15.78
C4	147.79	147.86	147.85
C5	122.18	122.15	122.27
C6	129.28	129.28	129.36
C7	124.1	124.03	124.17
C8	62.44	70.31	76.89
C9	-	14.65	137.42
C10	-	-	122.27
C11	-	-	128.62
C12	-	-	128.22

4.3 Reacción de Ortopaladación

La síntesis de los complejos ortopaladados del tipo **3** se llevó a cabo esperando que, de acuerdo con el diseño mostrado en la **Figura 27**, para que al ser utilizados como catalizadores en reacciones de acoplamiento, los distintos fragmentos de la molécula favorezcan determinados procesos durante el ciclo catalítico, al emular las funciones de los ligantes fosforados. Además los dos anillos de cinco miembros deberán brindar una notable estabilidad a la molécula.

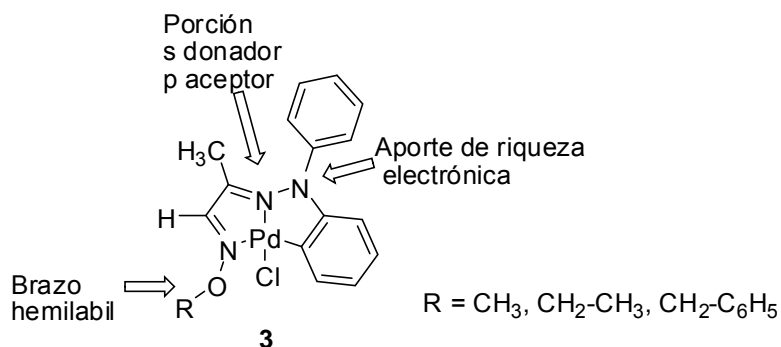
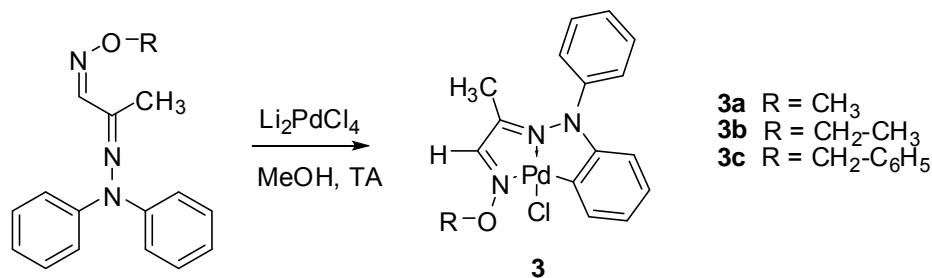


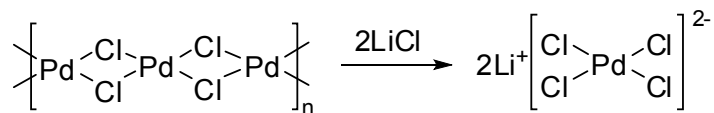
Figura 27

Los complejos ortopaladados **3a**, **3b** y **3c** se obtuvieron de la reacción de ortopaladación entre los ligantes **2a**, **2b** y **2c** y el tetracloropaladato de litio (Li_2PdCl_4) en metanol como disolvente. (**Esquema 25**)



Esquema 25

Primeramente, el agente de ortopaladación Li_2PdCl_4 es preparado *in situ* en el medio de reacción. Se agregó cloruro de paladio(II) (sal de color café e insoluble) y cloruro de litio en metanol a temperatura ambiente durante 2 horas. La sal de litio rompe el oligómero del cloruro de paladio y forma la especie monomérica de tetracloropaladato de litio (**Esquema 26**).^[70] Esta transformación se hace evidente por la formación de una suspensión de color rojizo.



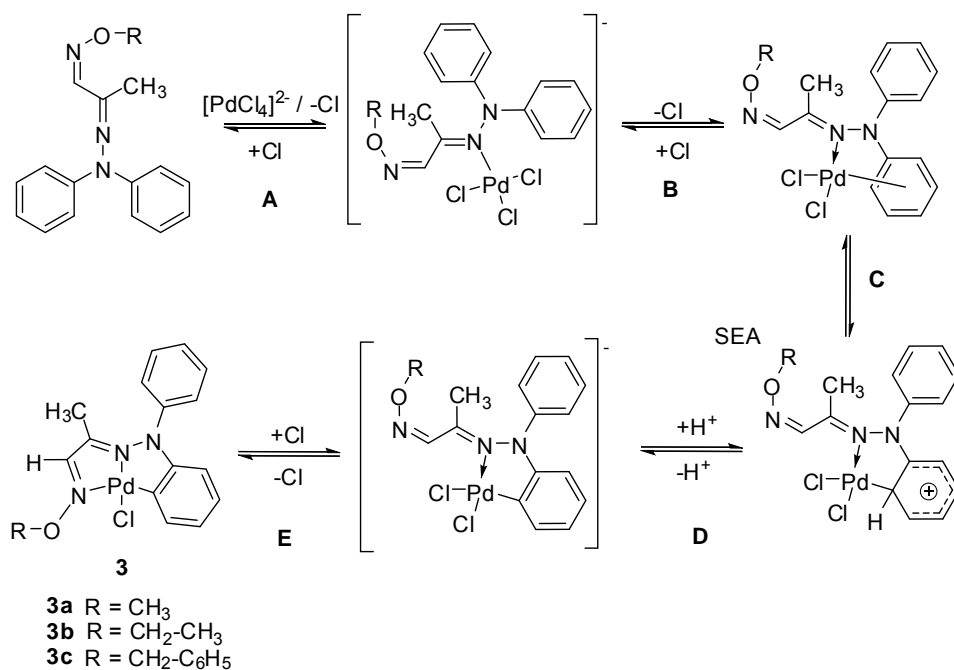
Los nuevos paladacilos **3a**, **3b** y **3c** se obtuvieron como sólidos estables al aire y presentan solubilidad en disolventes clorados, como el diclorometano y parcialmente menor en cloroformo. Las principales características físicas de estos complejos se presentan en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Rendimiento, punto de fusión y apariencia física de los complejos ortopaladados **3a-c**.

Compuesto	R	Punto de fusión (°C)	Rendimiento %	Apariencia
3a	CH ₃	200	52	Sólido rojo
3b	CH ₂ -CH ₃	220	58	Sólido rojo
3c	CH ₂ -C ₆ H ₅	250 (descomposición)	45	Sólido rojo lustroso

Un aspecto a destacar es que los complejos forman especies monoméricas. Esto es debido a que los ligandos **2a-c** poseen dos grupos electrodonadores neutros (los átomos de nitrógeno imínicos) capaces de formar enlaces de coordinación con el paladio, es decir, actúan como ligandos tridentados (C,N,N) donadores aniónicos de 6 electrones.

Para compuestos de este tipo, el mecanismo de la reacción podría llevarse a cabo de acuerdo a lo propuesto por Parshall,^[63] con la variante de una coordinación adicional del átomo de nitrógeno por un intercambio de ligante.



Esquema 27

De acuerdo al modelo del mecanismo mostrado en el **Esquema 27**, el desarrollo de la reacción inicia con el intercambio de ligante entre el compuesto *O*-alquinoxima del tipo **2** (a través del átomo de nitrógeno imínico) y un ión cloruro en un proceso asociativo (paso **A**), seguido de la formación del complejo π -areno con uno de los anillos de fenilo (paso **B**).

A continuación, el intermediario arenio (complejo σ) precede la pérdida de un protón y posterior la formación del primer metalociclo de cinco miembros. En conjunto, los pasos **C** y **D** transcurren por medio de una reacción clásica de Sustitución Electrofílica Aromática (SEA).

Finalmente, el cierre del segundo metalociclo ocurre vía una reacción de intercambio de ligante, formando los paladacilos del tipo **3**, que son complejos neutros monoméricos y coordinativamente insaturados, como es clásico en complejos de paladio.

Los complejos **3a-c** fueron caracterizados utilizando espectrofotometría de absorción en el infrarrojo, espectroscopía de RMN ^1H y ^{13}C y espectrometría de masas. A continuación se presenta la discusión ejemplificada para el paladacilo **3a** y se mencionan los aspectos particulares para el caso de **3b** y **3c**.

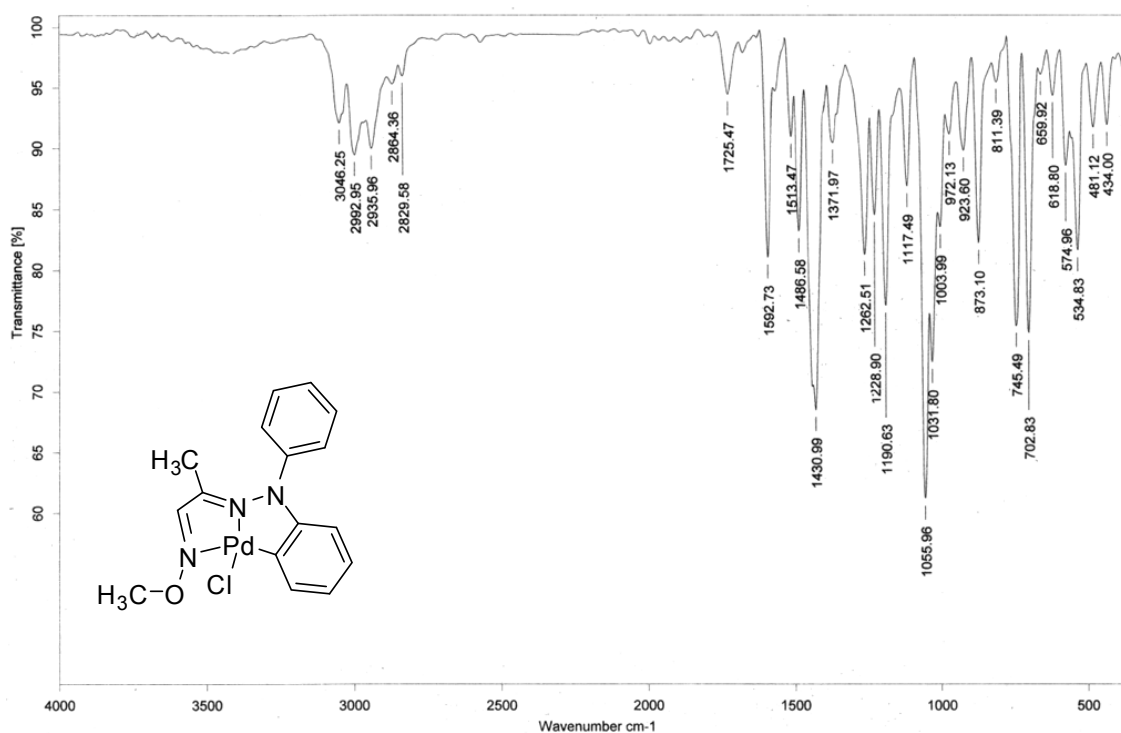


Figura 28. Espectro de IR (KBr) del compuesto **3a**

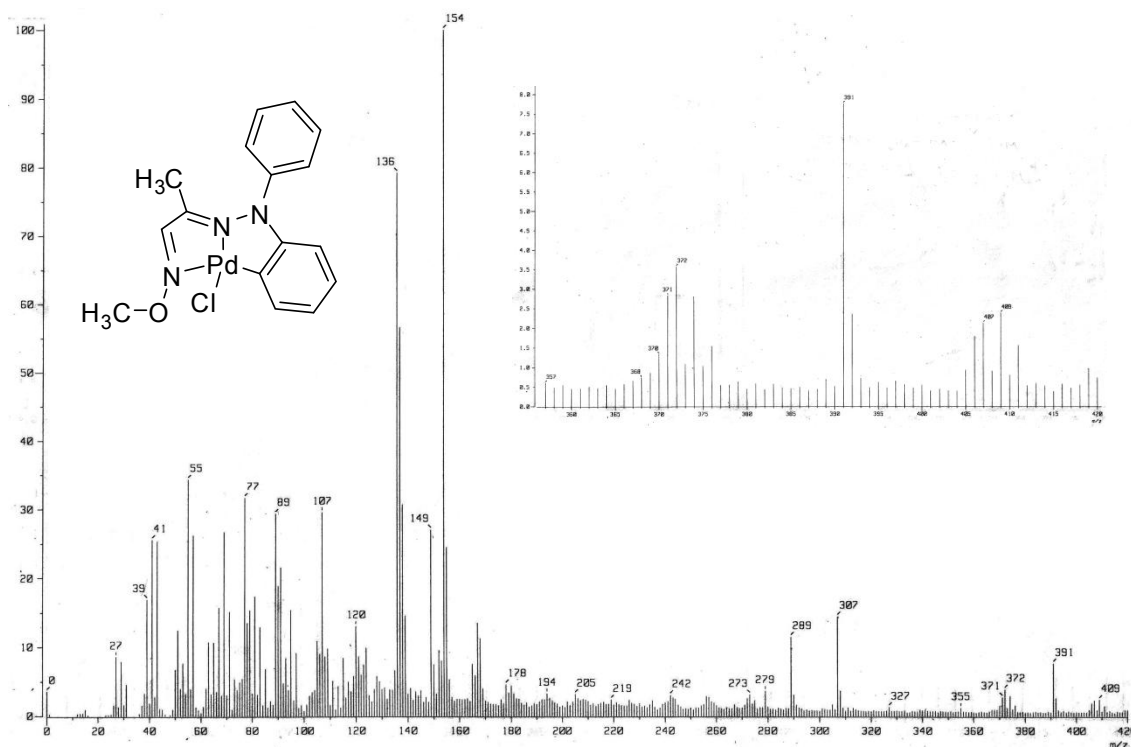
El espectro de IR del ligante **2a** (**Figura 23**) muestra las bandas de tensión $\nu_{\text{C}=\text{C}}^{\text{arom}}$ en 1485 cm^{-1} , $\nu_{\text{C}-\text{H}}^{\text{arom}}$ en 3068 cm^{-1} , $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ en 1590 cm^{-1} , $\nu_{\text{C}-\text{H}}^{\text{alif}}$ en 3035 cm^{-1} . El espectro ya no muestra la banda ancha característica de $-\text{OH}$ por encima de los 3000 cm^{-1} , sino que aparece la banda de tensión $\nu_{\text{C}-\text{O}}$ en 1201 cm^{-1} .

En el espectro de infrarrojo de **3a** (**Figura 28**) se observan bandas de tensión típicas de los grupos imina $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ en 1592 cm^{-1} , las bandas correspondientes a la vibración de tensión de los enlaces C-H aromáticos $\nu_{\text{C}-\text{H}}^{\text{arom}}$ en 3046 cm^{-1} , la tensión $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ de los anillos aromáticos que aparece en 1430 cm^{-1} , así como la banda propia al estiramiento $\nu_{\text{C}-\text{O}}$ en 1055 cm^{-1} . Los datos análogos de la espectroscopía de IR de los compuestos **3a**, **3b** y **3c** se resumen en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Bandas representativas en el IR (cm^{-1}) de los compuestos **3a-c**.

	3a	3b	3c
$\nu_{\text{C}=\text{C}}$	1430	1439	1434
$\nu_{\text{C}-\text{O}}$	1055	1046	1224
$\nu_{\text{C}=\text{N}}$	1592	1595	1594
$\nu_{\text{C}-\text{H arom}}$	3046	3050	3036

De manera general, en los espectros de masas obtenidos por la técnica FAB^+ de **3a**, **3b** y **3c** se observan principalmente los picos correspondientes a los iones moleculares (**3a** M^+ $m/z = 407$, **3b** M^+ $m/z = 423$, M^+ $m/z = 484$) y los picos correspondientes a los fragmentos $[\text{M}-\text{Cl}]^+$. Además, de forma similar a los ligantes, se observa el ión fragmento $[\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)(\text{C}_6\text{H}_4)]^+$ de m/z 167. En la **Figura 29** se muestra el correspondiente a **3a**.

**Figura 29.** Espectro de Masas (IE) del compuesto **3a**

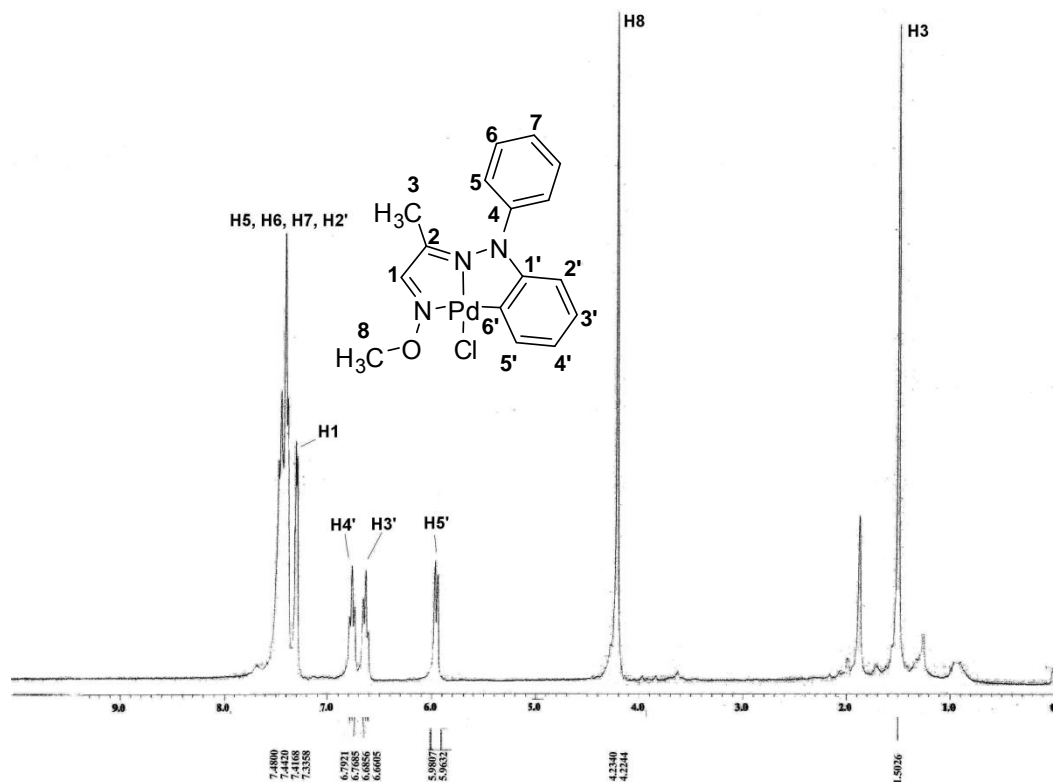


Figura 30. Espectro de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{Acetonitrilo-}d_3$) del compuesto 3a

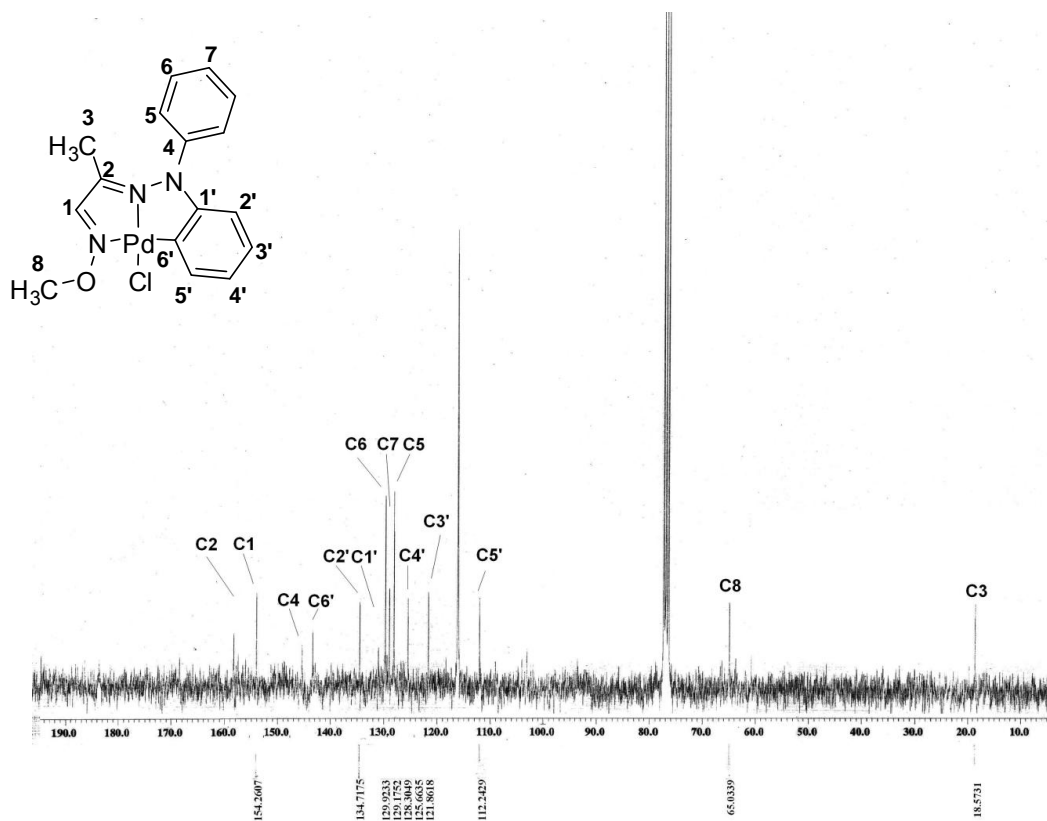


Figura 31. Espectro de RMN ^{13}C ($\text{CDCl}_3/\text{Acetonitrilo-}d_3$) del compuesto 3a

En el espectro RMN ^{13}C de **3a** (Figura 31), se aprecian también cambios con respecto al de **2a**. Las señales de los carbonos correspondientes al grupo metoxi ($-\text{OCH}_3$) C8 y al grupo metilo C3 se encuentran en 65.03 y 18.57 ppm, desplazadas aproximadamente $\Delta\delta = 3$ ppm hacia frecuencias más altas en comparación del ligante libre. Las diferencias más marcadas se encuentran en los carbonos del anillo del fenilo ortopaladado: en 112.24 ppm aparece la señal de C5', en 121.86 y 125.66 ppm se observan las señales asignadas a C3' y C4' mientras que la señal del carbono C2' está en 134.71 ppm. Las señales de los carbonos cuaternarios C1' y C4 se encuentran en 131.26 y 143.66 ppm. En lo que respecta a los carbonos imínicos C1 y C2, sus señales respectivas son observadas en 154.26 y 158.93 ppm, aproximadamente desplazadas $\Delta\delta = 4$ ppm hacia campos más bajos en respecto al del ligante **2a** de partida. Finalmente, el resumen de las señales análogas de los espectros de RMN ^{13}C de compuestos **3a-c** se muestran en la **Tabla 8**.

La asignación de las señales de los complejos **3a-c** se llevaron a cabo por la correlación de éstas por las técnicas de RMN ^{13}C -DEPT y HETCOR.

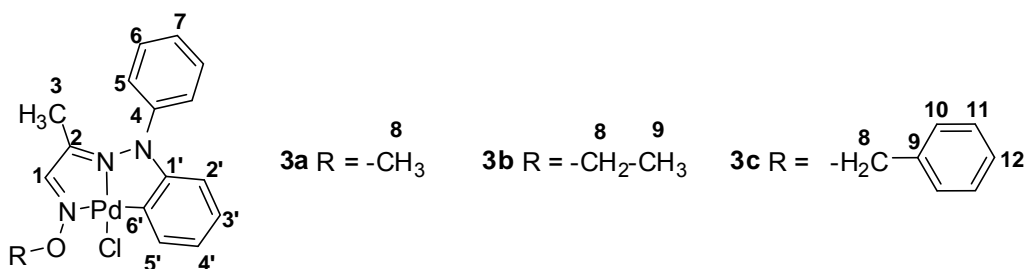


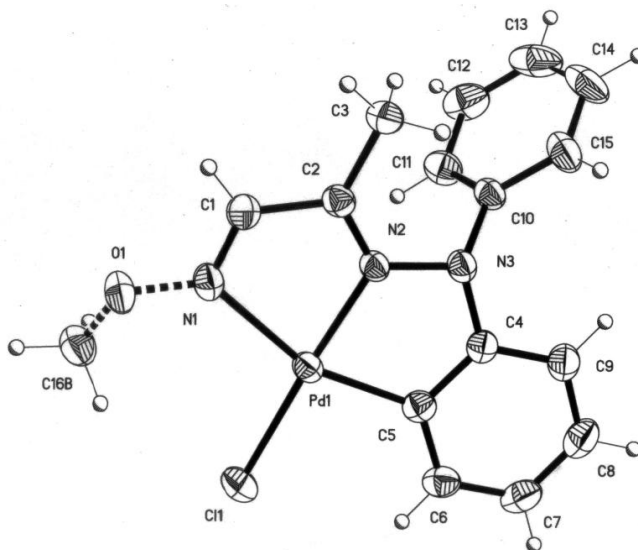
Tabla 7. Datos de RMN de ^1H de los compuestos **3a-c**. $\text{CDCl}_3/\text{Acetonitrilo-d}_3$, δ (ppm)

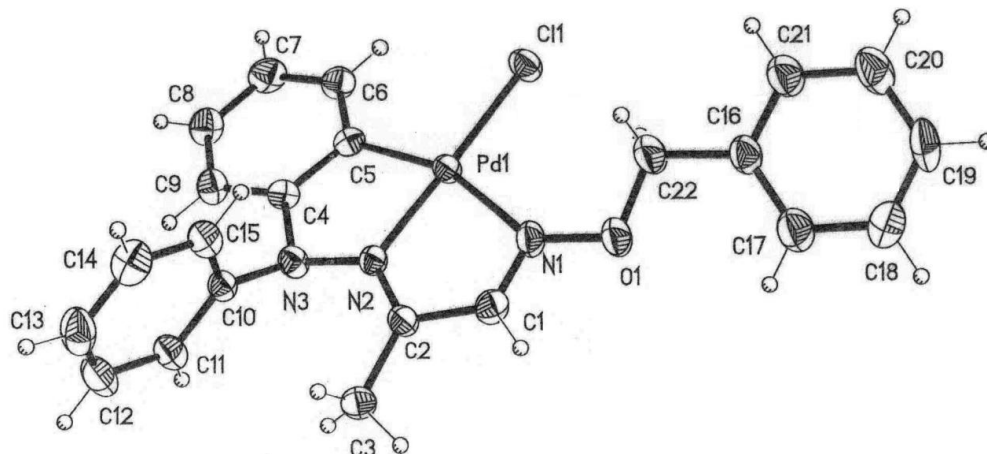
	3a	3b	3c
H1	7.25 d, $J = 5$ Hz	7.23 s	7.24 s
H3	1.48 s	1.47 s	1.44 s
H5, H6, H7, H2'	7.26 – 7.48 m	7.35 – 7.45 m	7.34 – 7.48 m
H8	4.22 s	4.60 c, $J = 7$ Hz	5.64 s
H9	-	1.30 t, $J = 7$ Hz	-
H10, H11, H12	-	-	7.34 – 7.48 m
H3'	6.67 t, $J = 7.41$ Hz	6.66 t, $J = 7.41$ Hz	6.66 t, $J = 7.41$ Hz
H4'	6.77 t, $J = 7.29$ Hz	6.78 t, $J = 7.29$ Hz	6.77 t, $J = 7.56$ Hz
H5'	5.95 d, $J = 7.95$ Hz	5.94 d, $J = 7.71$ Hz	5.92 d, $J = 7.83$ Hz

Tabla 8. Datos de RMN de ^{13}C de los compuestos **3a-c**. $\text{CDCl}_3/\text{Acetonitrilo-}d_3$, $\delta(\text{ppm})$

	2a	2b	2c
C1	154.26	154.25	155.77
C2	158.93	158.93	158.95
C3	18.57	19.26	19.33
C4	145.68	146.11	145.42
C5	128.30	128.72	128.64
C6	129.92	130.01	130.16
C7	129.17	129.22	129.51
C8	65.03	73.25	78.88
C9	-	14.40	135.28
C10	-	-	129.00
C11	-	-	130.16
C12	-	-	129.40
C1'	131.26	131.43	131.74
C2'	134.71	135.05	135.22
C3'	121.86	121.97	122.23
C4'	125.66	125.78	126.00
C5'	112.24	112.49	112.70
C6'	143.66	144.04	143.75

Por último, la estructura de los complejos **3a** y **3c** pudo ser confirmada por medio de difracción de rayos X de monocristal. La **Figura 32** muestra la proyección de **3a** y la **Figura 33** la proyección de **3c**. Los elipsoides en el diagrama molecular se encuentran representados a una probabilidad térmica de 30 %. Los datos cristalográficos, las distancias interatómicas (Å) y ángulos ($^\circ$) análogos sobresalientes de ambas moléculas se describen en las **Tablas 9, 10 y 11**.

**Figura 32.** Proyección tipo ORTEP del paladaciclo **3a**

Figura 33. Proyección tipo ORTEP del paladaciclo **3c**Tabla 9. Datos cristalográficos para **3a** y **3c**.

	3a	3c
Fórmula	C ₁₆ H ₁₆ ClN ₃ O Pd	C ₂₂ H ₂₀ ClN ₃ O Pd
Peso molecular	408.17	483.87
Sistema cristalino	Monoclínico	Triclínico
Grupo espacial	C 2/c	P -1
Dimensiones de la celda unitaria	a = 21.616(2) Å; α = 90° b = 11.224(1) Å; β = 110(1)° c = 13.946(1) Å; γ = 90°	a = 9.491(1) Å; α = 102.84° b = 15.24(2) Å; β = 92.148(1)° c = 16.84(2) Å; γ = 106.98°
Volumen	3178.2(5) Å ³	2259.2(5) Å ³
Z	8	2
Tamaño del cristal	0.234 x 0.198 x 0.196 mm	0.462 x 0.334 x 0.072 mm
Reflexiones colectadas	12700	24669
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0231, wR2 = 0.0504	R1 = 0.0419, wR2 = 0.1035

Tabla 10. Longitudes de enlace (Å) para **3a** y **3c**.

	3a	3c
Pd(1)-N(2)	1.964(2)	1.970(5)
Pd(1)-C(5)	1.968(2)	1.983(4)
Pd(1)-N(1)	2.200(2)	2.207(4)
Pd(1)-Cl(1)	2.2927(7)	2.317(1)
N(1)-C(1)	1.281(3)	1.280(6)
N(1)-O(1)	1.392(11)	1.398(5)
N(2)-C(2)	1.291(3)	1.298(5)
N(2)-N(3)	1.407(2)	1.386(5)
N(3)-C(4)	1.436(2)	1.432(5)
N(3)-C(10)	1.439(3)	1.449(6)
C(1)-C(2)	1.457(3)	1.460(6)
C(11)-C(12)	1.377(4)	1.388(7)
C(4)-C(5)	1.391(3)	1.403(6)

Tabla 11. Ángulos de enlace (°) para **3a** y **3c**.

	3a	3c
N(2)-Pd(1)-C(5)	81.73(9)	81.83(17)
N(2)-Pd(1)-N(1)	76.61(7)	77.06(14)
C(5)-Pd(1)-N(1)	158.24(8)	158.89(17)
N(2)-Pd(1)-Cl(1)	176.95(6)	177.31(10)
C(5)-Pd(1)-Cl(1)	95.28(7)	95.48(14)
N(1)-Pd(1)-Cl(1)	106.39(5)	106.62(11)
C(1)-N(1)-O(1)	112.8(9)	111.0(4)
C(1)-N(1)-Pd(1)	110.15(15)	109.6(3)
O(1)-N(1)-Pd(1)	134.7(9)	139.2(3)
C(2)-N(2)-N(3)	121.68(19)	123.5(4)
C(2)-N(2)-Pd(1)	120.77(15)	119.6(3)
N(3)-N(2)-Pd(1)	117.49(14)	116.6(3)
N(2)-N(3)-C(4)	109.08(17)	111.0(3)
N(2)-N(3)-C(10)	115.68(17)	118.4(3)
C(4)-N(3)-C(10)	117.10(18)	118.3(4)
N(1)-C(1)-C(2)	118.6(2)	119.4(4)
N(2)-C(2)-C(1)	113.6(2)	113.9(4)
N(2)-C(2)-C(3)	126.4(2)	127.6(4)
C(1)-C(2)-C(3)	120.0(2)	118.5(4)
C(9)-C(4)-C(5)	121.4(2)	121.6(4)
C(9)-C(4)-N(3)	119.6(2)	120.3(4)
C(5)-C(4)-N(3)	119.0(2)	118.0(4)
C(6)-C(5)-C(4)	117.9(2)	117.6(4)
C(6)-C(5)-Pd(1)	129.5(19)	129.9(4)
C(4)-C(5)-Pd(1)	112.53(17)	112.5(3)

Con los datos obtenidos es posible corroborar que los compuestos **2a** y **2c** actúan como ligantes tridentados [C,N,N] formando enlaces entre el metal, el carbono *orto* de uno de los anillos aromáticos y dos átomos de nitrógeno, siendo la formación de los enlaces Pd(1)-N(1), Pd(1)-N(2) y Pd(1)-C(5) la base para la obtención de los dos anillos fusionados de cinco miembros, característicos de ambas moléculas.

Tabla 12. Análisis de longitud de enlace en **3a** y **3c**

Enlace	Suma de radios vdW^[72] (Å)	3a	3b
Pd(1)-N(1)	3.18	2.200(2)	2.207(4)
Pd(1)-N(2)	3.18	1.964(2)	1.970(5)
Pd(1)-C(5)	3.33	1.968(2)	1.983(4)
Pd(1)-Cl(1)	3.38	2.2927(7)	2.317(1)

También es posible validar la formación de enlaces químicos entre Pd(1)-N(1), Pd(1)-N(2), Pd(1)-C(5) y Pd(1)-Cl(1) tanto en **3a** como en **3b**, ya que se considera de forma general que, si existe relación de enlace entre dos átomos, la distancia entre ambos centros es menor a la suma de sus radios de *van der Waals*.^[71] Los datos presentados en la **Tabla 12**, demuestran esta relación.

Se puede observar que la longitud del enlace Pd(1)-N(2) opuesto al átomo de Cl(1) tanto en el paladaciclo **3a** como en **3c**, es ligeramente menor a la de Pd(1)-N(1) *trans* a C(5) y podría ser producto de la “*influencia trans*” que ejerce el átomo de carbono aromático al átomo coordinado opuesto a él. Si se considera una relación entre la distancia de enlace y su fuerza, entonces el átomo de carbono aromático tiene una mayor capacidad orientadora *trans* en complejos cuadrados, en comparación del ión cloruro. Es decir, el átomo de carbono aromático tiene una capacidad mayor que el ión cloruro de debilitar el enlace opuesto a sí mismo.

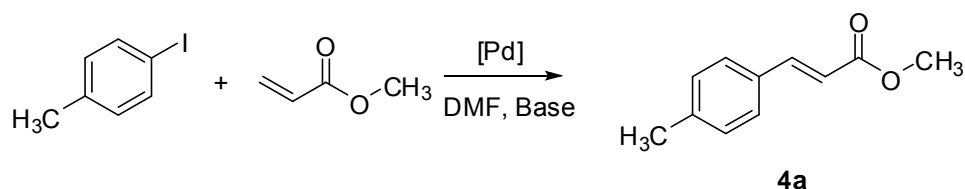
Por último los ángulos de enlace en las moléculas **3a** y **3c** indican que la geometría alrededor del átomo de paladio es de un plano cuadrado distorsionado.

4.4 Evaluación catalítica de los paladaciclos en la Reacción de Heck

En este apartado se describe el empleo de los paladaciclos **3a-c**, derivados de sus respectivos ligantes tridentados [C,N,N], como catalizadores para la reacción de Heck. En primer lugar se describe la optimización llevada a cabo sobre las condiciones de reacción en el acoplamiento entre 4-yodotolueno y acrilato de metilo. Tras ello, se detallan los resultados al llevar a cabo la reacción de Heck entre diversos yoduros y bromuros de arilo con diferentes olefinas.

4.4.1 Optimización de las condiciones en la reacción de acoplamiento tipo Heck entre 4-yodotolueno y acrilato de metilo

Con el fin de comprobar la actividad catalítica en una reacción de Heck modelo entre los paladaciclos **3a**, **3b** y **3c**, inicialmente se llevaron a cabo pruebas de optimización de las condiciones de reacción entre el 4-yodotolueno y acrilato de metilo, en presencia de una base y dimetilformamida (DMF) como disolvente (**Esquema 28**).



Esquema 28

El compuesto **4a** producto de la reacción del acoplamiento C-C tipo Heck, fue obtenido de la fracción orgánica en forma pura, como un sólido blanco con punto de fusión de 50 °C, después de una extracción hexano/agua del crudo de reacción.

Los parámetros evaluados en esta reacción fueron:

a) la cantidad del catalizador empleado (%[Pd]) (el porcentaje de complejo utilizado fue calculado con respecto al 4-yodotolueno como reactivo limitante)

b) el tiempo de reacción (*t*).

Previamente en el grupo de trabajo^[73] se llevaron a cabo estudios preliminares del paladacilo **3a** como catalizador en la reacción de acoplamiento tipo Heck entre el 4-yodotolueno y el acrilato de metilo. En las **Tablas 13** y **14** se muestran las variaciones que se llevaron a cabo en la base utilizada y en la concentración del complejo de paladio (%[Pd]). De este estudio se extrajo que las condiciones más favorables para esta reacción involucran el uso de trietilamina como base y concentraciones bajas de catalizador (0.05 %).

Tabla 13. Rendimiento de la reacción vs base empleada.

Base	% Pd	t (hrs)	% Rend	TON	TOF
Na₃PO₄	0.1	2	47	470	235
K₂CO₃	0.1	2	87	870	435
K₃PO₄	0.1	2	88	880	440
(C₂H₅)₃N	0.1	2	92	920	460
Cs₂CO₃	0.1	2	94	940	470

Condiciones de reacción: cat. **3a**, reflujo en DMF (5ml), 4-yodotolueno (2.29 mmol), acrilato de metilo (2.63 mmol)

Tabla 14. Rendimiento de la reacción vs %[Pd].

Base	% Pd	t (hrs)	% Rend	TON	TOF
(C₂H₅)₃N	0.5	2	92	184	92
(C₂H₅)₃N	0.1	2	92	920	460
(C₂H₅)₃N	0.05	2	90	1800	900

Condiciones de reacción: cat. **3a**, reflujo en DMF (5ml), 4-yodotolueno (2.29 mmol), acrilato de metilo (2.63 mmol), trietilamina (3 mmol).

Es de resaltar que se obtuvieron muy buenos rendimientos utilizando trietilamina como base, que a pesar de ser una base relativamente débil (pK_b= 11.09) en comparación a las otras bases inorgánicas empleadas, su solubilidad en el medio es muy alta, aumentando la homogeneidad de la mezcla de reacción y así la disponibilidad de los sustratos es más eficiente.

Tomando en consideración lo anteriormente mencionado, en este trabajo se eligió al complejo **3c** y la trietilamina como base para realizar las variaciones de tiempo de reacción y porcentaje de catalizador utilizado. De esta manera, utilizando el complejo **3c** en una concentración de 0.05% en mol se realizaron cambios en el tiempo de reacción, obteniendo los resultados mostrados en la **Tabla 15**.

Tabla 15. Rendimiento de la reacción vs tiempo (*h*).

% Pd	t (hrs)	% Rend	TON	TOF
0.05	2	98	1897	950
0.05	1.5	97	1756	1305
0.05	1	95	1559	1959

Condiciones de reacción: cat. **3c**, reflujo en DMF (5ml), 4-yodotolueno (2.29 mmol), acrilato de metilo (2.63 mmol), trietilamina (3 mmol).

Se obtuvieron excelentes rendimientos en tiempos de reacción comprendidos entre 1-2 horas. Con el objetivo de encontrar la mayor eficiencia del paladacilo **3c** como catalizador, fue evaluado ahora el rendimiento de la reacción de acoplamiento haciendo variaciones de tiempo ahora con 0.1% en mol, obteniéndose también rendimientos muy buenos. Los resultados se muestran en la **Tabla 16**.

Tabla 16. Rendimiento de la reacción contra tiempo de reacción (h).

% Pd	t (hrs)	% Rend	TON	TOF
0.01	2	97	9695	4847
0.01	1.5	96	9635	6490
0.01	1	96	9619	9719
0.01	0.5	95	9457	19394

Condiciones de reacción: cat. **3c**, reflujo en DMF (5ml), 4-yodotolueno (2.29 mmol), acrilato de metilo (2.63 mmol), trietilamina (3 mmol).

Después de optimizar el tiempo de reacción (determinado a 2 horas) se procedió a variar la cantidad de catalizador empleado en la reacción, obteniéndose los resultados que aparecen en la **Tabla 17**.

Tabla 17. Rendimiento de la reacción vs %[Pd].

% Pd	t (hrs)	% Rend	TON	TOF
0.05	2	98	1898	949.3
0.01	2	97	9695	4847
0.005	2	97	19434	9717

Condiciones de reacción: cat. **3c**, reflujo en DMF (5ml), 4-yodotolueno (2.29 mmol), Acrilato de metilo (2.63 mmol), Trietilamina (3 mmol).

Se observó que es posible disminuir la carga del catalizador hasta 0.005% y aún así obtener un excelente rendimiento de 97 del producto **4a**. Si bien no se observa un cambio en el rendimiento del producto de acoplamiento, al utilizar 0.005 % molar de catalizador el valor del TON aumenta más de 10 veces., lo que representa un beneficio muy significativo.

El TON (*Turnover Number*) y el TOF (*Turnover Frequency*) son parámetros importantes para determinar la efectividad en la actividad catalítica de un catalizador. El TON determina el número de moles de sustrato que una mol de catalizador puede convertir antes de llegar a ser inactivo,^[20, 74] y se calcula de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\text{TON} = \frac{\text{moles de producto}}{\text{moles de catalizador utilizado}}$$

El TOF es el TON en función del tiempo de reacción y se calcula dividiendo el valor de TON entre el tiempo de reacción en horas.

$$\text{TOF} = \frac{\text{TON}}{\text{No.de horas de reacción}}$$

En resumen, el TON y el TOF determinan la eficacia y la eficiencia del catalizador respectivamente.

Los cálculos demuestran un gran desempeño en la actividad catalítica de los paladacillos **3a-c**, ya que los valores de TON (>19000) y TOF (<9000) son muy buenos en comparación a reportados para otros paladacillos en reacciones similares.^[75,76]

Finalmente, una vez determinadas las condiciones de reacción más adecuadas, que involucran el uso de trietilamina como base, 0.005% molar del complejo de paladio **3c** y 2 horas de tiempo de reacción, se llevó a cabo en la evaluación de los paladacillos **3a** y **3b** en éstas condiciones. Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 18**.

Tabla 18. Evaluación catalítica de **3a-c**.

Pd	% Pd	t (hrs)	% Rend	TON	TOF
3a	0.005	2	97	19488	9744
3b	0.005	2	98	19622	9811
3c	0.005	2	97	19434	9717

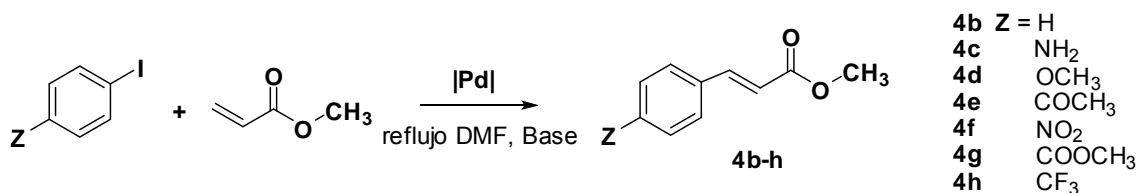
Condiciones de reacción: reflujo en DMF (5ml), 4-yodotolueno (2.29 mmol), acrilato de metilo (2.63 mmol), trietilamina (3 mmol).

Los resultados mostraron excelentes rendimientos en la actividad catalítica de los 3 paladacillos en concentración muy baja (0.005%) en la reacción de Heck que involucra el 4-yodotolueno y el acrilato de metilo.

El producto de acoplamiento **4a** se caracterizó por la técnica de espectroscopia de absorción en IR, espectrometría de masas, y espectroscopia de RMN ¹H y RMN ¹³C. Los datos espectroscópicos para este compuesto corresponden con lo reportado en la literatura^[76] y permitieron comprobar su identidad.

4.4.2 Reacción de Heck entre distintos yoduros de arilo 1,4-disustituidos y el acrilato de metilo

Una vez que se han establecido las condiciones más propicias en la reacción de Heck entre el 4-yodotolueno y el acrilato de metilo, se extendió la evaluación catalítica de los paladacillos **3a**, **3b** y **3c** al acoplamiento entre una variedad de yoduros de arilo 1,4-disustituidos y el acrilato de metilo, tal y como se muestra en el **Esquema 29**.



Inicialmente, usando al complejo **3c** como catalizador, se reprodujeron las condiciones determinadas en la sección anterior, que son: 0.005% en mol del complejo de paladio, trietilamina como base, 2 horas de reacción en reflujo de DMF, obteniéndose los rendimientos de los productos de acoplamiento mostrados en la **Tabla 19**.

Los resultados arrojados mostraron que, cuando el sustituyente **Z** en posición *para* es H o un grupo donador de electrones (activante del anillo aromático) como son NH₂ y OCH₃, la actividad catalítica se mantiene con resultados y valores de TON y TOF muy buenos. Pero cuando **Z** es un grupo electroattractor como COCH₃ o NO₂ el rendimiento disminuye notablemente.

Tabla 19. Evaluación catalítica de **3c** en diferentes sustratos Ar-I.

Z	t (hrs)	Prod	% Rend	TON	TOF
H	2	4b	99	19800	9900
NH ₂	2	4c	65	13000	6500
OCH ₃	2	4d	80	16000	8000
COCH ₃	2	4e	27	5400	2700
NO ₂	2	4f	11	2200	1100

Condiciones de reacción: cat. **3c** (0.005%), Yoduro de arilo (2.3 mmol), Trietilamina (3 mmol), Acrilato de metilo (3 mmol), DMF (6 ml)

Por lo cual, para el resto de los sustratos donde **Z** es un grupo electroattractor, la reacción acoplamiento se repitió aumentando la carga del catalizador a 0.05% durante 4 horas, alcanzando los resultados de la **Tabla 20**.

Tabla 20. Evaluación catalítica de **3c** en diferentes sustratos Ar-I.

Z	t (hrs)	Prod	% Rend	TON	TOF
COCH ₃	4	4e	85	1700	425
NO ₂	4	4f	80	1600	400
COOCH ₃	4	4g	81	1620	540
CF ₃	4	4h	91	1820	455

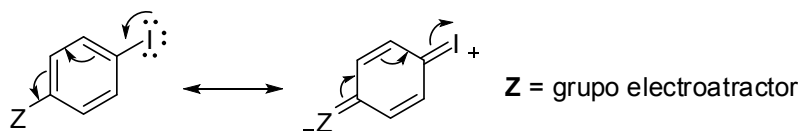
Condiciones de reacción: cat. **3c** (0.005%), Yoduro de arilo (2.3 mmol), Trietilamina (3 mmol), Acrilato de metilo (3 mmol), DMF (6 ml)

De esta manera, se tuvieron buenos rendimientos de alrededor de 80 a 90% del producto de acoplamiento correspondiente.

El efecto del grupo electroattractor en la posición *para* del anillo aromático sobre el rendimiento del producto de acoplamiento puede explicarse de la siguiente manera:

El paso determinante en el ciclo catalítico de la reacción de Heck es la adición oxidativa inicial del halogenuro de arilo al catalizador de paladio, siendo entonces la fuerza del enlace C-I el factor principal del que depende este paso. Cuando se tiene un grupo electroattractor, por efecto de

resonancia es posible alcanzar una estructura resonante en la cual existe un doble enlace entre el átomo de yodo y el átomo de carbono ($C=I^+$) (**Esquema 30**), lo que fortalece el enlace dificultando la adición oxidativa. Por lo tanto, son necesarias cargas más elevadas de catalizador y tiempos de reacción más prolongados para alcanzar buenos resultados.



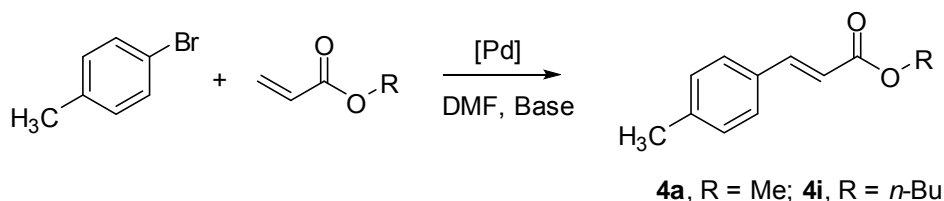
Esquema 30

La caracterización de los productos de acoplamiento C-C **4b-4h** fue llevado a cabo por las técnicas espectroscópicas de IR, RMN 1H y RMN ^{13}C y por espectrometría de masas. Los datos obtenidos corresponden a los reportados en la literatura.^[76, 77, 78]

4.4.3 Optimización de las condiciones en la reacción de acoplamiento tipo Heck entre 4-bromotolueno y acrilato de metilo y *n*-butilo

Una vez determinadas las óptimas condiciones de reacción entre distintos yoduros de arilo 1,4-sustituídos y el acrilato de metilo, se procedió a estudiar el acoplamiento entre el 4-bromotolueno y el acrilato de metilo y *n*-butilo (**Esquema 31**).

Si bien es sabido que los yoduros de arilo son utilizados para probar la eficiencia de los nuevos sistemas catalíticos, los estudios recientes se enfocan a desarrollar catalizadores capaces de activar bromuros y cloruros de arilo, que son sustratos de mayor valor en la síntesis química, tanto por el aspecto económico como por el número de sustratos disponibles.^[13]



Esquema 31

Cuando se emplearon yoduros de arilo en la reacción, estos sustratos proporcionaron de excelentes a buenos rendimientos en todos los casos. Sin embargo, cuando se utilizan como sustratos de partida el 4-bromotolueno y el acrilato de metilo en las mejores condiciones usadas con el 4-yodotolueno como materia prima (0.005 % de **3c** como catalizador, trietilamina como base en reflujo de DMF) resultó en un rendimiento del producto de acoplamiento **4a** casi nulo (0.4%).

Esta disminución en el rendimiento de la reacción es razonable, considerando que es conocido que la reactividad de los bromuros de arilo frente a olefinas es marcadamente menor con respecto a los yoduros de arilo, en la reacción de Heck. Este comportamiento obedece a que la

fuerza del enlace C-Br (81 kcal/mol) es mayor a la de C-I (65 kcal/mol), siendo menos favorable por lo tanto el proceso de adición oxidativa al inicio del ciclo catalítico.^[79]

La activación de los bromuros de arilo es exitosa cuando la reacción se lleva a cabo en condiciones comúnmente denominadas *tipo Jeffery*, que involucran el uso de bases inorgánicas (más efectivas en disolventes polares que las aminas terciarias) y una sal cuaternaria de amonio, generalmente bromuro de tetrabutil amonio, que actúa como agente de transferencia de fase.^[14, 78, 81]

Por lo tanto, en esta etapa del trabajo se enfocó a encontrar las condiciones *tipo Jeffery* más convenientes en la reacción de Heck entre 4-bromotolueno y el acrilato de metilo y así alcanzar buenos rendimientos del producto de acoplamiento.

En primer lugar se utilizó la base inorgánica K_3PO_4 , que mostró ser efectiva en la reacción de Heck (**Tabla 13**) y una concentración de 0.01% del paladacilo **3c** para encontrar el aditivo más propicio y que genere mejores resultados. Fueron considerados cloruro de benciltrietilamonio (BnTEAC), bromuro de tetraetil amonio (TEAB), yoduro de tridodecilmetilamonio (TDMAI) y bromuro de tetrabutilamonio (TBAB). Se utilizó inicialmente 40% en mol de estas sales en referencia al 4-bromotolueno, concentración que había sido utilizada anteriormente con éxito por Whitcombe.^[13] Los resultados obtenidos se presentan en la **Tabla 21**.

Tabla 21. Rendimiento de la reacción contra aditivo utilizado.

% Pd	t (hrs)	Aditivo	% Aditivo	% Rend	TON	TOF
0.01	24	BnTEAC	40	60	6000	250
0.01	24	TEAB	40	10	1000	42
0.01	24	TDMAI	40	29	2900	120
0.01	24	TBAB	40	68	6800	283

Condiciones de reacción: Cat. **3c**, reflujo en DMF (5ml), 4-bromotolueno (2.29 mmol), acrilato de metilo (2.63 mmol), K_3PO_4 (3 mmol).

El TBAB fue el mejor entre los aditivos probados, obteniéndose un buen rendimiento del producto de acoplamiento del 68% después de 24 horas de reacción. En el siguiente paso en las mismas condiciones de reacción se varió la concentración del catalizador **3c**, (**Tabla 22**) encontrándose que aún a bajas concentraciones de este (0.05%) se logró obtener un rendimiento del 76% del producto de acoplamiento.

Tabla 22. Rendimiento de la reacción contra % de catalizador **3c** utilizado.

% Pd	t (hrs)	Aditivo	% Aditivo	% Rend	TON	TOF
0.005	24	TBAB	40	15	3000	125
0.01	24	TBAB	40	68	6800	283
0.05	24	TBAB	40	76	1520	64

Condiciones de reacción: Cat. **3c**, reflujo en DMF (5ml), 4-bromotolueno (2.29 mmol), acrilato de metilo (2.63 mmol), K₃PO₄ (3 mmol).

Con el propósito de estudiar el efecto que tiene la concentración del aditivo en el rendimiento de la reacción, se disminuyó la cantidad de este, (**Tabla 23**), encontrándose que al disminuir la concentración del TBAB el rendimiento también disminuye.

Tabla 23. Rendimiento de la reacción vs concentración de aditivo.

% Pd	t (hrs)	Aditivo	% Aditivo	% R	TON	TOF
0.05	24	TBAB	40	76	1520	64
0.05	24	TBAB	20	70	1400	58
0.05	24	TBAB	10	70	1400	59

Condiciones de reacción: Cat. **3c**, reflujo en DMF (5ml), 4-bromotolueno (2.29 mmol), acrilato de metilo (2.63 mmol), trietilamina (3 mmol).

Finalmente, una vez encontradas las mejores condiciones para el acoplamiento tipo Heck del 4-bromotolueno y el acrilato de metilo utilizando el paladacilo **3c** como catalizador, fue realizado el estudio de la actividad catalítica de **3a** y **3b**. Además se examinaron bajo las mismas condiciones, la efectividad como catalizadores de los paladacilos tipo **3** en la reacción de Heck entre el 4-bromotolueno y el acrilato de *n*-butilo (**Tabla 24**).

Tabla 24. Evaluación catalítica de **3a-c** frente a diferentes sustratos.

Pd	Olefina	Prod.	% Rend.	TON	TOF
3a	Acrilato de metilo	4a	76	1520	64
3b	Acrilato de metilo	4a	71	1420	59
3c	Acrilato de metilo	4a	76	1520	64
3a	Acrilato de <i>n</i> -butilo	4i	98	1960	82
3b	Acrilato de <i>n</i> -butilo	4i	96	1920	80
3c	Acrilato de <i>n</i> -butilo	4i	99	1980	83

Condiciones de reacción: 4-bromotolueno (2.3 mmol), K₃PO₄ (3 mmol), acrilato de metilo/butilo (3 mmol), % Cat (0.05 % mol), TBAB (40 % mol), DMF (6 ml), reflujo 24 hrs

Los resultados obtenidos muestran que los complejos del tipo **3**, tienen una actividad catalítica similar entre sí en la reacción de Heck. Por otro lado, esta reactividad varía de buena hasta excelente cuando la olefina de partida es el acrilato de *n*-butilo, con rendimientos del producto de acoplamiento **4i** casi cuantitativos.

Como conclusión a este apartado, se puede decir que:

Los paladacilos **3a**, **3b** y **3c** derivados de sus respectivas oximas tipo **2**, resultaron ser catalizadores muy eficientes para la reacción de Heck de yoduros y bromuros de arilo.

Estos paladacilos presentan la ventaja de trabajarse en atmósfera no inerte. Las condiciones típicas fueron TEA, reflujo en DMF y 0.005-0.05% molar en Pd para yoduros de arilo; y

K_3PO_4 , 40% mol de TBAB, reflujo en DMF y 0.05% mol en Pd para bromuros de arilo. En cuanto a actividad se refiere, se alcanzaron valores importantes de TON de hasta 19000 en yoduros de arilo.

Uno de los logros más importantes es la activación del 4-bromotolueno, aunque los valores de TON y TOF no fueron muy grandes, su valor radica en haber alcanzado muy buenos rendimientos del producto de acoplamiento a partir de un sustrato de mayor importancia tanto desde el punto de vista sintético, como de viabilidad económica.

El producto de acoplamiento **4i** se caracterizó por la técnica de espectroscopia de absorción en IR, espectrometría de masas, y espectroscopía de RMN 1H y RMN ^{13}C . Los datos espectroscópicos para este compuesto corresponden con lo reportado en la literatura^[76] y permitieron su identificación.

4.4.4 Generación de la especie de Pd(0) catalíticamente activa

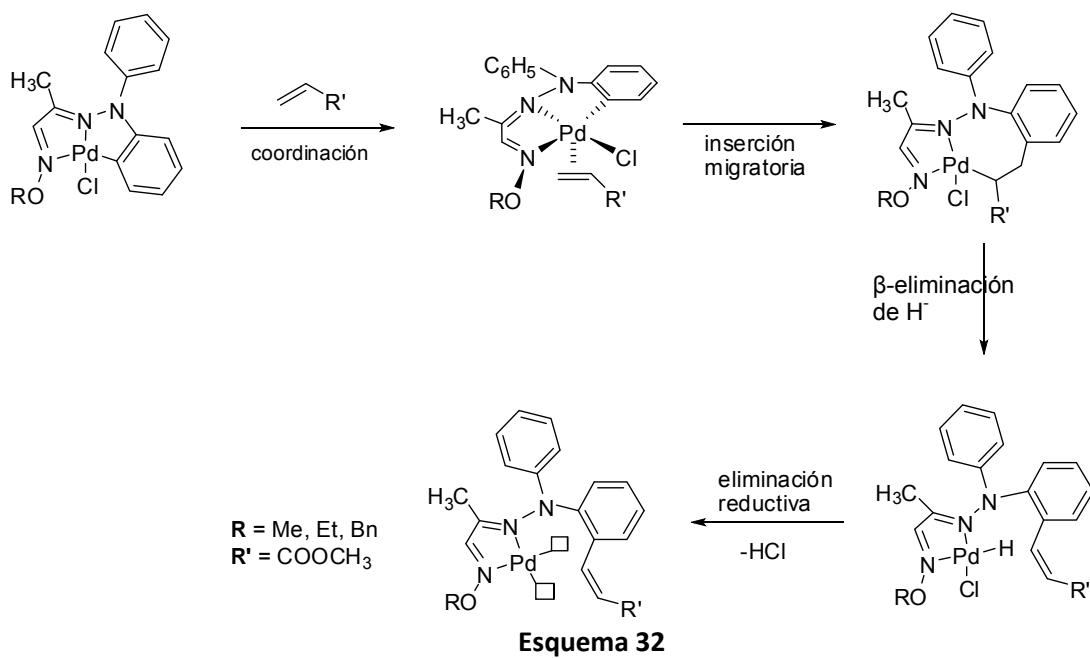
La reacción de acoplamiento carbono-carbono tipo Heck entre un halogenuro de arilo y una olefina se lleva a cabo en un ciclo catalítico. Al inicio de éste, la especie activa es un especie de paladio en estado de oxidación 0.

Si bien el paladio en los complejos **3a-c** (así como en todos los complejos ortopaladados en los que se ha encontrado actividad catalítica) se encuentra como Pd(II), la especie catalítica de Pd(0) es formada antes de ingresar al ciclo, dicho paso es comúnmente llamado "Proceso de activación del catalizador".

De acuerdo a los estudios reportados^[82,83,84] en reacciones de acoplamiento catalizadas por complejos ortopaladados, la especie catalíticamente activa de Pd(0), es formada *in-situ* y resulta probablemente del proceso que incluye la inserción de una olefina (el sustrato de partida) en el enlace Pd-C, seguida de una β -eliminación de hidruro y finalmente una eliminación reductiva que conduce a la especie activa. El proceso general propuesto para los paladacillos del tipo **3** se muestra en el **Esquema 32**.

En la generación del complejo de Pd(0) ocurre una reacción de acoplamiento directo C-C entre la olefina y el átomo de carbono ortopaladado del paladacillo. De esta forma, es necesario un exceso estequiométrico tanto de la base, como de la olefina de partida.

Por lo tanto los paladacillos **3a**, **3b** y **3c** funcionan como precatalizadores que actúan como fuente de Pd(0), que es la especie activa en las reacciones de acoplamiento C-C. El ligante bidentado [N,N] actúa como quelato y le concede estabilidad a la especie de Pd(0), evitando la formación de cúmulos catalíticamente inactivos producidos por la conglomeración de las nanopartículas de paladio.^[85]



5 Sección Experimental

5.1 Reactivos e Instrumentación

Todos los reactivos utilizados son marca Aldrich Chemical Company y Fluka. Se utilizaron sin ninguna purificación adicional. El tetrahidrofurano fue secado bajo reflujo utilizando sodio y benzofenona como indicador. Los demás disolventes fueron adquiridos de proveedores comerciales y se utilizaron sin tratamiento posterior.

Los espectros en el infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro Bruker TENSOR 27 utilizando la técnica de pastilla de KBr ó película. La espectroscopía de RMN de ^1H y ^{13}C se realizó en un espectrofotómetro JEOL-Eclipse +300 a 300 MHz para ^1H y a 75 MHz para ^{13}C , utilizando como disolvente cloroformo deuterado (CDCl_3) los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) relativo al TMS usado como referencia interna.

La espectrometría de masas se realizó utilizando un espectrómetro JEOL JMS-SX102A con la técnica de bombardeo de átomos rápidos (FAB^+), usando ftalato de dioctilo y (3-nitrofenil)metanol como matriz. Para la técnica por ionización de impacto electrónico (IE) los espectros fueron adquiridos en un espectrómetro de masas JEOL JMS-AX505 a una energía de ionización de 70 eV.

El análisis por difracción de rayos X de monocristal, se llevó a cabo en un difractómetro Brüker Smart Apex CCD con detector de área de radiación monocromática de $\text{K}\alpha$ (071070 Å), mientras que la resolución estructural de los compuestos se realizó por Métodos Directos mediante el programa SHELXL-97 y refinadas por el método de Mínimos Cuadrados (Full Matrix Least-Squares F2). Las distancias interatómicas se expresan en Angstroms (Å) y los ángulos en grados ($^\circ$).

La purificación de los productos obtenidos se realizó por medio de cromatografía en columna empleando como fase estacionaria alúmina neutra y gel de sílice (malla 70-230) y como fase móvil se utilizaron diferentes gradientes de hexano/acetato de etilo ó hexano/diclorometano. Para la determinación de los puntos de fusión se empleo un aparato Mel-Temp II.

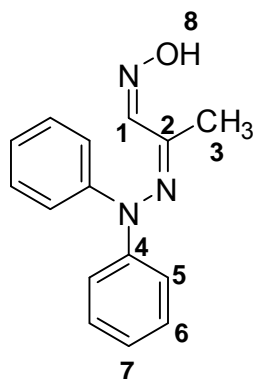
5.2 Síntesis de 2-(2',2'-difenilhidrazono)propanaloxima (1)

A una solución de 0.5 g (5.74 mmol) de la 1-oxima de piruvaldehído en 25 mL de etanol se adicionaron 1.26 g (5.47 mmol) de clorohidrato de *N,N*-difenilhidrazina y 1 equivalente de acetato de sodio. La mezcla se mantuvo en agitación durante 24 horas a temperatura ambiente. Una vez transcurrido este tiempo el disolvente fue evaporado en atmosfera reducida.

A la mezcla de reacción se adicionaron 20 ml de diclorometano y se lavó con agua (2x50 ml). La fase orgánica fue secada con sulfato de sodio anhidro. Finalmente se evaporó hasta sequedad.

El residuo obtenido fue purificado por cromatografía en columna utilizando gel de sílice como fase estacionaria y mezcla de hexano/acetato de etilo (98:2) como fase móvil.

2-(2',2'-difenilhidrazono)propanaloxima (1)



Sólido amarillo (90%), pf: 120 °C, PM: 253.12 g/mol. IR v (KBr, cm^{-1}): 3192 (OH); 1589 (C=N); 1488 (C=C); 3071 (Ar C-H); 2996, 2903, 2790 (C-H). EM-IE m/z (%): 253 (100) M^+ , 221 (5) $[\text{M}-(\text{OH})(\text{CH}_3)]^+$, 168 (80) $[\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)_2]^+$, 77 (10) $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.7 (s, 3H, H3); 7.05-7.12 (m, 6H, H5 y H7); 7.31 (t, 4H, H6, $J = 7.98$ Hz); 8.02 (s, 1H, H1); 8.77 (s, 1H, H8). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 15.83 (C3); 122.3 (C5); 124.3 (C7); 129.3 (C6); 147.7 (C4); 152.7 (C1); 155.4 (C2).

5.3 Método general para la síntesis de 2-(2',2'-difenilhidrazono)propanal *O*-alquinoximas (2a-c)

A un matraz redondo de 100 ml, provisto de agitación magnética, se adicionaron 0.25 g (2.2 mmol) de *tert*-butóxido de potasio y llevó a atmósfera inerte. Enseguida se agregaron 20 ml de tetrahidrofurano anhidro. El matraz se introdujo en un baño de hielo y se llevó a 0°C.

Por otro lado, en atmósfera inerte fue disuelto, en otro matraz bola de 50 ml, 0.5 g (1.97 mmol) de 2-(2',2'-difenilhidrazono)propanaloxima en 10 ml de tetrahidrofurano anhidro. Esta solución se adicionó a la primera, gota a gota manteniendo a 0°C. Se mantuvo en agitación durante 30 minutos.

Una vez transcurrido ese tiempo se agregó el agente alquilante manteniendo la solución a 0°C. Se agitó durante 2 horas permitiendo ascender la temperatura lentamente hasta la temperatura ambiente.

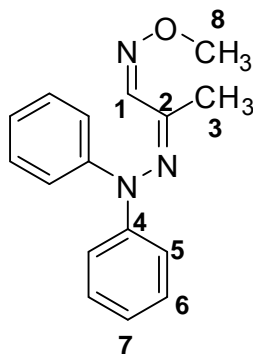
Entonces el disolvente se evaporó a sequedad en atmósfera reducida. Al residuo obtenido se le adicionaron 30 ml de diclorometano y se lavó con agua (3x50 ml). La fase orgánica fue secada con sulfato de sodio anhidro. Finalmente se eliminó el disolvente.

El compuesto fue purificado por cromatografía en columna utilizando gel de sílice como fase estacionaria y mezcla de hexano/acetato de etilo (98:1) como fase móvil.

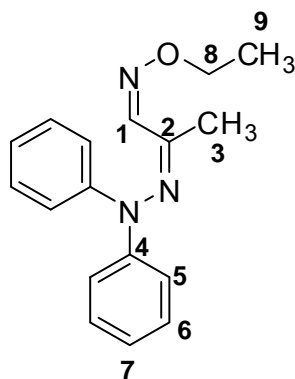
Cantidades de agentes alquilantes utilizados:

- 0.6 ml (5 eq) Yoduro de metilo
- 0.7 ml (5 eq) Bromuro de etilo
- 0.7 ml (3 eq) Bromuro de bencilo

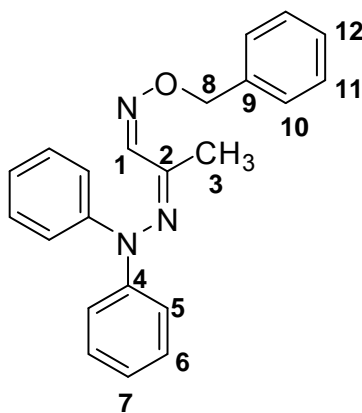
2-(2',2'-difenilhidrazono)propanal *O*-metiloxima (2a)



Sólido amarillo cristalino (80%), *pf*: 80 °C, *PM*: 267.14 g/mol. **IR** ν (cm^{-1}): 1201 (C-O); 1590 (C=N); 1485 (C=C); 3068 (Ar C-H), 3035, 2991, 2955 (CH_3). **EM-IE** *m/z* (%): 267 (72) M^+ , 236 (9) $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$, 221 (5) $[\text{M}-\text{NOCH}_3]^+$, 209 (8) $[\text{M}-\text{HC}=\text{NOCH}_3]^+$, 168 (100) $[\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)_2]^+$, 77 (15) $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.7 (s, 3H, H3); 3.93 (s, 3H, H8); 7.05-7.12 (m, 6H, H5 y H7); 7.31 (t, 4H, H6, $J = 7.98$ Hz); 7.9 (s, 1H, H1). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 15.78 (C3); 62.44 (C8); 122.18 (C5); 124.1 (C7); 129.28 (C6); 147.79 (C4); 151.1 (C1); 155.68 (C2).

2-(2',2'-difenilhidrazono)propanal *O*-etiloxima (2b)

Sólido amarillo cristalino (96 %), pf: 89 °C, PM: 281.35 g/mol. **IR** ν (cm⁻¹): 1206.58 (C-O); 1589.15 (C=N); 1486.34 (C=C); 3062 (Ar C-H), 3038, 2984 (CH₃); 2930, 2873 (CH₂). **EM-IE** m/z (%): 281 (80) M⁺, 266 (4) [M-CH₃]⁺, 236 (11) [M-OCH₂CH₃]⁺, 221 (7) [M-NOCH₂CH₃]⁺, 209 (8) [M-HC=NOCH₂CH₃]⁺, 168 (100) [N(C₆H₅)₂]⁺, 77 (10) [C₆H₅]⁺. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.29 (t, 3H, H₉, J = 7 Hz); 1.72 (s, 3H, H₃); 4.19 (q, 2H, H₈, J = 7 Hz); 7.05-7.12 (m, 6H, H₅ y H₇); 7.33 (t, 4H, H₆, J = 7.44 Hz); 7.94 (s, 1H, H₁). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 14.65 (C₉); 15.76 (C₃); 70.31 (C₈); 122.15 (C₅); 124.03 (C₇); 129.28 (C₆); 147.86 (C₄); 150.75 (C₁); 156.44 (C₂)

2-(2',2'-difenilhidrazono)propanal *O*-benciloxima (2c)

Sólido amarillo cristalino (92 %), pf: 60 °C, PM: 343.42 g/mol. **IR** ν (cm⁻¹): 1205.68 (C-O); 1589.15 (C=N); 1490.74 (C=C); 3063 (Ar C-H), 3033 (CH₃); 2924, 2873 (CH₂). **EM-IE** m/z (%): 343 (97) M⁺, 236 (9) [M-OCH₂C₆H₅]⁺, 221 (11) [M-N OCH₂C₆H₅]⁺, 209 (5) [M-HC=N OCH₂C₆H₅]⁺, 168 (100) [N(C₆H₅)₂]⁺, 77 (11) [C₆H₅]⁺. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.6 (s, 3H, H₃); 5.05 (s, 2H, H₈); 7.03-7.05 (m, 6H, H₅ y H₇); 7.25-7.35 (m, 9H, H₆, H₁₂, H₁₁, H₁₀); 7.92 (s, 1H, H₁). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 15.88 (C₃); 76.89 (C₈); 122.27 (C₁₀, C₅); 124.17 (C₇); 128.22 (C₁₂); 128.62 (C₁₁); 129.36 (C₆); 137.42 (C₉); 147.85 (C₄); 151.64 (C₁); 155.53 (C₂)

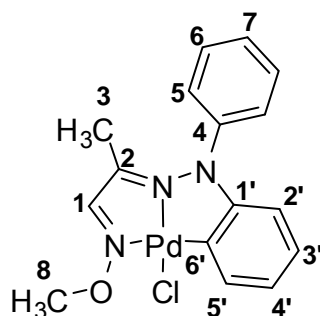
5.4 Método general para la preparación de los paladacilos (3a-c)

El agente de ortopaladación utilizado fue el tetracloropaladato de litio. En un matraz balón de 50 ml se agregaron 1.1 eq de cloruro de paladio y 1.1 eq de cloruro de litio. Se adicionaron 20 ml de metanol y se mantuvo con agitación magnética durante 2 hrs.

Una vez cumplido el tiempo se agregaron 0.78 mmol de la 2-(2',2'-difenilhidrazono)propanal O-alkiloxima correspondiente, disuelta en 5 ml de diclorometano. La solución se conservó con agitación durante 18 hrs.

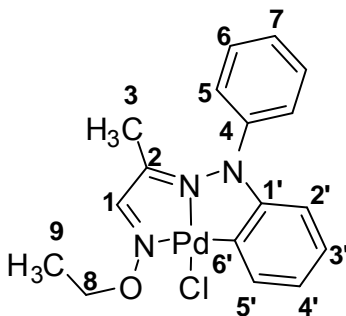
Posteriormente el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El crudo de reacción fue disuelto en 5 ml de benceno y se adicionó a una columna empaquetada con sulfato de sodio anhidro y alúmina neutra. Se hicieron pasar 100 ml de una mezcla de hexano/acetato de etilo (85:15) y posteriormente se eluyó con diclorometano. Finalmente el disolvente se evaporó hasta sequedad.

Paladacilo 3a



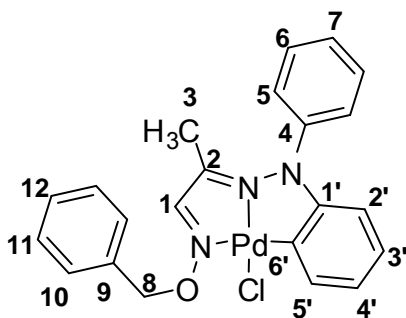
Sólido rojo cristalino (52%), pf: 200 °C. PM: 407.84 g/mol. **IR** ν (cm⁻¹): 1055 (C-O); 1592 (C=N); 1486, 1431 (C=C); 3046, 2992 (Ar C-H); 2934 (CH₃). **EM-FAB**⁺ m/z (%): 407 (2.5) M⁺, 391 (4) [M-CH₃]⁺, 372 (1) [M-Cl]⁺, 167 (13) [N(C₆H₅)(C₆H₄)]⁺, 77 (32) [C₆H₅]⁺. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.48 (s, 3H, H3); 4.22 (s, 3H, H8); 5.95 (d, 1H, H5', J = 7.95 Hz); 6.67 (t, 1H, H3', J = 7.41 Hz); 6.77 (t, 1H, H4', J = 7.29 Hz); 7.25 (d, 1H, H1, J = 5 Hz); 7.26 – 7.48 (m, 6H, H5, H6, H7, H2'). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 18.57 (C3); 65.03 (C8); 112.24 (C5'); 121.86 (C3'); 125.66 (C4'); 128.30 (C5); 129.17 (C7); 129.92 (C6); 131.26 (C1'); 134.71 (C2'); 143.66 (C6'); 145.68 (C4); 154.26 (C1); 158.93 (C2).

Paladaciclo 3b



Sólido rojo cristalino (58 %), pf: 220 °C, PM: 421.87 g/mol. **IR** ν (cm^{-1}): 3447 (N-N); 1046 (C-O); 1595 (C=N); 1488, 1439 (C=C); 3050, 2979 (Ar C-H); 2929 (CH_3 , CH_2). **EM- FAB⁺** m/z (%): 423 (5) $[\text{M}+1]^+$, 422 (3) M^+ , 386 (4) $[\text{M}-\text{Cl}]^+$, 281 (10) $[\text{M}-\text{PdCl}]^+$, 167 (25) $[\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)(\text{C}_6\text{H}_4)]^+$, 77 (32) $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.30 (t, 3H, H9, $J = 7$ Hz); 1.47 (s, 3H, H3); 4.60 (c, 2H, H8, $J = 7$ Hz); 5.94 (d, 1H, H5', $J = 7.71$ Hz); 6.66 (t, 1H, H3', $J = 7.41$ Hz); 6.78 (t, 1H, H4', $J = 7.29$ Hz); 7.23 (s, 1H, H1); 7.35 – 7.45 (m, 6H, H5, H6, H7, H2'). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl_3) δ : 14.40 (C9); 19.26 (C3); 73.25 (C8); 112.49 (C5'); 121.97 (C3'); 125.78 (C4'); 128.72 (C5); 129.22 (C7); 130.01 (C6); 131.43 (C1'); 135.05 (C2'); 144.04 (C6'); 146.11 (C4); 154.25 (C1); 158.93 (C2).

Paladaciclo 3c



Sólido rojo cristalino (45 %), pf: 250 °C, PM: 483.87 g/mol. **IR** ν (cm^{-1}): 3442 (N-N); 1224 (C-O); 1594 (C=N); 1489, 1434 (C=C); 3056, (Ar C-H); 3036 2928, (CH_2). **EM- FAB⁺** m/z (%): 484 (4) $[\text{M}+1]^+$, 483 (7) M^+ , 448 (32) $[\text{M}-\text{Cl}]^+$, 343 (3) $[\text{M}-\text{PdCl}]^+$, 167 (70) $[\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)(\text{C}_6\text{H}_4)]^+$, 77 (70) $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (s, 3H, H3); 5.64 (s, 2H, H8); 5.92 (d, 1H, H4', $J = 7.83$ Hz); 6.66 (t, 1H, H3', $J = 7.41$ Hz); 6.77 (t, 1H, H4', $J = 7.56$ Hz); 7.24 (s, 1H, H1); 7.34 – 7.48 (m, 9H, H12, H11, H10, H5, H6, H7 y H2'). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl_3) δ : 19.33 (C3); 78.88 (C8); 112.70 (C5'); 122.23 (C3'); 126.00 (C4'); 128.64 (C5); 129.00 (C10); 129.40 (C12); 129.51 (C7); 130.16 (C11 y C6); 131.74 (C1'); 135.28 (C9); 135.22 (C2'); 143.75 (C6'); 145.42 (C4); 155.77 (C1); 158.95 (C2).

5.5 Procedimiento general para la reacción de Heck

5.5.1 Procedimiento general para la reacción de Heck entre 4-yodotolueno y acrilato de metilo

En un matraz balón se disolvieron 0.5 g (2.29 mmol) de 4-yodotolueno en 6 ml de dimetilformamida. Posteriormente se agregaron 1.2 equivalentes de trietilamina, 0.3 ml (3.3 mmol) de acrilato de metilo y el complejo de paladio. La mezcla de reacción se mantuvo bajo reflujo.

Una vez transcurrido el tiempo de reacción se adicionaron 30 ml de agua y se realizaron extracciones con hexano (3x50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El producto de acoplamiento C-C se extrajo puro (la pureza fue comprobada por cromatografía en capa fina y RMN ^1H) y no fue requerida purificación posterior.

5.5.2 Procedimiento general para la reacción de Heck entre yoduros de arilo 1-4 disustituidos y acrilato de metilo

En un matraz balón se disolvió el yoduro de arilo 1-4 disustituido en 6 ml de dimetilformamida. Posteriormente se agregaron 1.2 equivalentes de trietilamina, 1.3 equivalentes de acrilato de metilo y el complejo de paladio. La mezcla de reacción se mantiene bajo reflujo y se siguió el avance de la reacción por cromatografía en capa fina.

Una vez completado el tiempo de reacción se adicionaron 20 ml de agua y se realizaron extracciones con éter etílico anhidro (3x25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice como fase estacionaria y mezcla de hexano/acetato de etilo como fase móvil

Cantidades de yoduro de arilo empleados:

- 2.74 mmol (0.3 ml) de 4-yodobenceno
- 1.78 mmol (0.4 g) de 4-yodoanilina
- 2.18 mmol (0.42 g) de 4-yodoanisol
- 2.2 mmol (0.45 g) de 4-yodoacetofenona
- 1.93 mmol (0.4 g) de 1-yodo-4-nitrobenceno
- 1.81 mmol (0.4 g) de 4-yodobenzoato de metilo
- 1.65 mmol (0.25 ml) de 1-yodo-4-metilbenceno

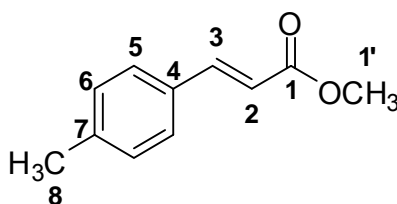
5.5.3 Procedimiento general para la reacción de Heck entre 4-bromotolueno con acrilatos de alquilo

En un matraz balón se disolvió el 4-halotolueno en 6 ml de dimetilformamida. Posteriormente se agregaron 2.31 mmol (0.3 ml) de 4-Bromotolueno, 1.2 equivalentes de la base,

1.3 equivalentes del acrilato de alquilo y la cantidad adecuada de aditivo (previamente secado a 100 °C) y del complejo de paladio. La mezcla de reacción se mantuvo bajo reflujo.

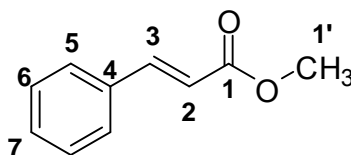
Una vez transcurrido el tiempo de reacción se adicionaron 30 ml de agua y se realizaron extracciones con hexano (3x50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice como fase estacionaria y mezcla de hexano/acetato de etilo (98:1) como fase móvil.

3-(*p*-tolil)acrilato de metilo (4a)



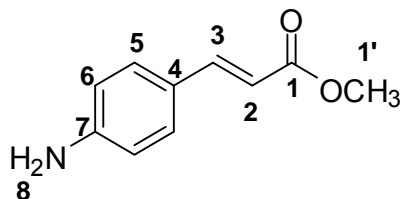
Sólido blanco, pf: 50°C, PM: 176.21 g/mol. **IR** ν (cm⁻¹): 3060, 3027, 2994 (=C-H, ArH); 2948 (CH₃); 1711 (C=O); 1632 (C=C); 1191, 1170 (C-O); 1001 (C=C *trans*). **EM-IE** m/z (%): 176 (60) M⁺, 145 (100) [M-OCH₃]⁺, 117 (28) [M-COOCH₃]⁺, 91 (20) [CH₃C₆H₄]⁺. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.35 (s, 3H, H8); 3.79 (s, 3H, H1'); 6.39 y 7.66 (2d, 2H, H3 y H2, J = 16.08 Hz, $\Delta\nu$ = 383 Hz); 7.18 y 7.41 (2d, 4H, H6 y H5, J = 8.1 Hz, $\Delta\nu$ = 69.1 Hz). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 21.53 (C8); 51.70 (C1'); 116.76 (C2); 128.15 (C5); 129.71 (C6); 131.74 (C4); 140.79 (C7); 144.96 (C3); 167.70 (C1).

Cinamato de metilo (4b)



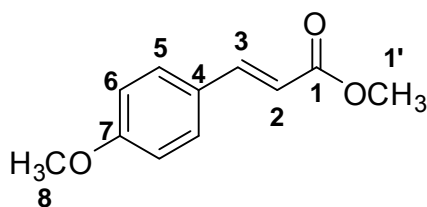
Sólido blanco, pf: 33°C, PM 162.19 g/mol. **IR** ν (cm⁻¹): 3082, 3066, 3032 (=C-H, ArH); 2945 (CH₃); 1717 (C=O); 1637 (C=C); 1202, 1169 (C-O); 983 (C=C *trans*). **EM-IE** m/z (%): 162 (75) M⁺, 131 (100) [M-OCH₃]⁺, 103 (55) [M-COOCH₃]⁺, 77 (33) [C₆H₅]. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3.8 (s, 3H, H1'); 6.45 y 7.69 (2d, 2H, H3 y H2, J = 15.9 Hz, $\Delta\nu$ = 376 Hz); 7.38 (s, 3H, H7 y H5); 7.52 (s, 2H, H6). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 51.70 (C1'); 117.8 (C2); 128.11 (C5); 128.92 (C6); 130.34 (C4); 134.38 (C7); 144.92 (C3); 167.49 (C1).

3-(4'-aminofenil)acrilato de metilo (4c)



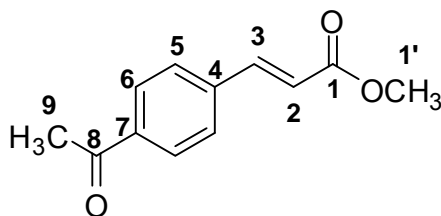
Sólido amarillo, pf: 112 °C, PM: 177.2 g/mol. **IR** ν (cm^{-1}): 3445, 3356, 1593 (N-H); 1328, 1308 (ArC-N); 3030, 3016, 2998 (=C-H, ArH); 2949 (CH_3); 1691 (C=O); 1625 (C=C); 1191, 1173 (C-O); 979 (C=C *trans*). **EM-IE** m/z (%): 177 (100) M^+ , 146 (69) $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$, 118 (32) $[\text{M}-\text{COOCH}_3]^+$, 91 (13) $[\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4]$. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.77 (s, 3H, H1'); 3.98 (bs, 2H, H8); 6.23 y 7.59 (2d, 2H, H3 y H2, $J = 15.9$ Hz, $\Delta\nu = 410$ Hz); 6.33 y 7.33 (2d, 4H, H6 y H5, $J = 8.4$ Hz, $\Delta\nu = 209$ Hz). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 51.40 (C1'); 113.20 (C2); 114.77 (C6); 124.62 (C5); 129.85 (C4); 145.09 (C3); 148.70 (C7); 168.07 (C1)

3-(4'-metoxifenil)acrilato de metilo (4d)



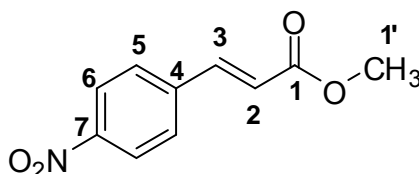
Sólido blanco, pf: 84 °C, PM: 192.21 g/mol. **IR** ν (cm^{-1}): 3032, 2999 (=C-H, ArH); 2948 (CH_3); 1717 (C=O); 1639 (C=C); 1173 (C-O); 984 (C=C *trans*). **EM-IE** m/z (%): 192 (100) M^+ , 161 (90) $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$, 133 (32) $[\text{M}-\text{COOCH}_3]^+$, 118 (10) $[\text{133}-\text{CH}_3]^+$; 77 (9) $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.79 (s, 3H, H1'); 3.84 (s, 3H, H8); 6.31 y 7.65 (2d, 2H, H3 y H2, $J = 17.14$ Hz, $\Delta\nu = 130$ Hz); 6.91 y 7.48 (2d, 4H, H6 y H5, $J = 9.42$ Hz, $\Delta\nu = 178$ Hz). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 51.63 (C1'); 55.40 (C8); 114.33 (C6); 115.24 (C2); 127.10 (C4); 129.76 (C5); 144.57 (C3); 161.40 (C7); 167.82 (C1).

3-(4'-acetilfenil)acrilato de metilo (4e)



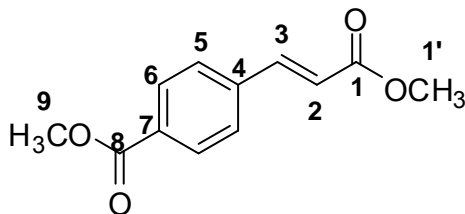
Sólido blanco, pf: 104 °C, PM: 204.22 g/mol. **IR** ν (cm⁻¹): 3048, 3012 (=C-H, ArH); 2959 (CH₃); 1711, 1682 (2 C=O); 1640 (C=C); 1210, 1177 (C-O); 989 (C=C *trans*). **EM-IE** m/z (%): 204 (28) M⁺, 189 (100) [M-CH₃]⁺, 173 (11) [M-OCH₃]⁺; 161 (12) [M-COCH₃]⁺; 118 (10) [133-CH₃]; 76 (4) [C₆H₄]⁺. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.62 (s, 3H, H₉); 3.82 (s, 3H, H_{1'}); 6.53 y 7.70 (2d, 2H, H₃ y H₂, J = 15.9 Hz, $\Delta\nu$ = 353 Hz); 7.60 y 7.97 (2d, 4H, H₆ y H₅, J = 8.1 Hz, $\Delta\nu$ = 109 Hz). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 26.73 (C₉); 51.95 (C_{1'}); 120.31 (C₂); 128.37 (C₆); 128.88 (C₅); 138.01 (C₄); 138.69 (C₇); 143.32 (C₃); 166.96 (C₁); 197.37 (C₈).

3-(4-nitrofenil)acrilato de metilo (4f)



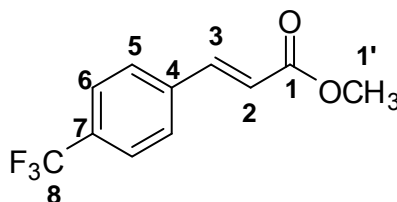
Sólido amarillo, pf: 150 °C, PM: 207.18 g/mol. **IR** ν (cm⁻¹): 3109, 3079, 3041, 3013 (=C-H, ArH); 2925 (CH₃); 1722 (C=O); 1638 (C=C); 1513, 1344 (C-NO₂); 1192, 1172 (C-O); 993 (C=C *trans*). **EM-IE** m/z (%): 207 (52) M⁺, 176 (100) [M-OCH₃]⁺; 161 (4) [M-NO₂]⁺; 130 (25) [M-(OCH₃)(NO₂)]⁺; 118 (10) [133-CH₃]; 102 (21) [M-(COOCH₃)(NO₂)]⁺; 76 (4) [C₆H₄]⁺. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3.84 (s, 3H, H_{1'}); 6.56 y 7.72 (2d, 2H, H₃ y H₂, J = 16.2 Hz, $\Delta\nu$ = 346 Hz); 7.67 y 8.25 (2d, 4H, H₆ y H₅, J = 8.4 Hz, $\Delta\nu$ = 172.43 Hz). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 51.7 (C_{1'}); 122.1 (C₂); 124.2 (C₆); 128.7 (C₅); 140.5 (C₄); 141.93 (C₃); 148.51 (C₇); 166.51 (C₁).

2-(4'-carbometoxifenil)acrilato de metilo (4g)

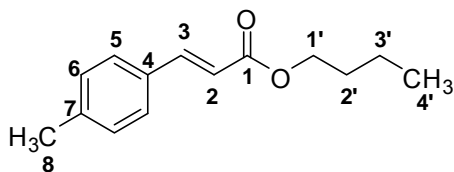


Sólido blanco, pf: 118 °C, PM: 220.22 g/mol. **IR** ν (cm⁻¹): 3039, 3015 (=C-H, ArH); 2959 (CH₃); 1721 (2 C=O); 1641 (C=C); 1205, 1172 (C-O); 985 (C=C *trans*). **EM-IE** m/z (%): 220 (48) M⁺, 205 (8) [M-CH₃]⁺, 189 (90) [M-OCH₃]⁺; 161 (100) [M-COOCH₃]⁺; 145 (18) [M-(COOCH₃)(CH₂)]⁺; 130 (7) [M-(COOCH₃)(OCH₃)]⁺; 102 (17) [M-2(COOCH₃)]⁺; 76 (6) [C₆H₄]⁺. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3.82 (s, 3H, H1'); 3.92 (s, 3H, H9); 6.51 y 7.70 (2d, 2H, H3 y H2, J = 16.2 Hz, $\Delta\nu$ = 355 Hz); 7.57 y 8.04 (2d, 4H, H6 y H5, J = 8.1 Hz, $\Delta\nu$ = 140 Hz). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 51.92 (C1'); 52.32 (C9); 120.17 (C2); 127.93 (C6); 130.12 (C5); 131.39 (C4); 138.57 (C7); 143.46 (C3); 166.45 (C1); 166.99 (C8).

3-(4-trifluorofenil)acrilato de metilo (4h)



Sólido blanco, pf: 68 °C, PM: 230.18 g/mol. **IR** ν (cm⁻¹): 3053, 3038, 3006 (=C-H, ArH); 2957 (CH₃); 1712 (C=O); 1640 (C=C); 1200, 1170 (CF₃); 1122, 1065 (C-O); 1000 (C=C *trans*). **EM-IE** m/z (%): 230 (45) M⁺; 211 (9) [M-F]⁺; 192 (8) [M-2F]⁺; 173 (1) [M-3F]⁺; 199 (100) [M-OCH₃]⁺; 171 (36) [M-COOCH₃]⁺; 161 (10) [M-CF₃]⁺; 102 (21) [M-(COOCH₃)(CF₃)]⁺. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3.83 (s, 3H, H1'); 6.51 y 7.70 (2d, 2H, H3 y H2, J = 16.2 Hz, $\Delta\nu$ = 346 Hz); 7.63 (m, 4H, H6 y H5, $\Delta\nu/J_{H3-H4}$ = 0). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 51.96 (C1'); 120.36 (C2); 122.03 (C4); 125.9 (C6); 128.21 (C5); 132 (C8); 137.74 (C7); 143.03 (C3); 166.9 (C1)

3-(*p*-tolil)acrilato de butilo (4i)

Líquido amarillo, pf: 4°C, PM: 218.29 g/mol. **IR** ν (cm⁻¹): 3050, 3026, 2960 (=C-H, ArH); 2933 (CH₃); 2872 (CH₂); 1714 (C=O); 1638 (Ar C=C); 1168 (C-O), 984 (*trans* C=C). **EM-IE** m/z (%): 218 (33) M⁺, 162 (100) [M-(CH₂)₄]⁺; 145 (100) [M-O(CH₂)₃CH₃]⁺, 117 (25) [M-COO(CH₂)₃CH₃]⁺, 91 (20) [CH₃C₆H₄]. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 0.96 (t, 3H, H₄', J = 7.5); 1.43 (sx, 2H, H₃', J = 7.68 Hz); 1.68 (qui, 2H, H₂', J = 6.75 Hz); 2.36 (s, 3H, H₈); 4.2 (t, 2H, H₁', J = 6.6 Hz); 6.39 y 7.66 (2d, 2H, H₃ y H₂, J = 15.9 Hz, $\Delta\nu$ = 378 Hz); 7.18 y 7.42 (2d, 4H, H₆ y H₅, J = 7.8 Hz, $\Delta\nu$ = 70.7 Hz). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 13.81 (C₄'); 19.25 (C₂'); 21.49 (C₈); 30.82 (C₃'); 64.38 (C₁'); 117.19 (C₂); 128.08 (C₅); 129.63 (C₆); 131.75 (C₄); 140.65 (C₇); 144.6 (C₃); 167.36 (C₁).

6 Conclusiones

- Se lograron preparar los nuevos ligantes tridentados 2-(2',2'-difenilhidrazono)propanal O-alkiloximas **2a**, **2b** y **2c** en muy buenos rendimientos y fueron plenamente caracterizados.
- Se sintetizaron los nuevos paladacilos **3a**, **3b** y **3c** a partir de los correspondientes ligantes del tipo **2**. Estos complejos libres de fosfinas, presentan una alta estabilidad térmica y son poco sensibles al aire y la humedad, lo que permite su manipulación y empleo en atmosfera de aire.
- La estructura de dichos complejos ortopaladados está compuesta por dos metalociclos de cinco miembros, donde el ligante forma un enlace intramolecular Pd-C y además se coordina al centro metálico a través de dos átomos de nitrógeno, brindándole una gran estabilidad a la molécula.
- Los compuestos ciclopaladados han resultado catalizadores muy eficientes para la reacción de Heck de una variedad de yoduros de arilo 1,4-disustituidos y acrilato de metilo, alcanzando rendimientos casi cuantitativos y valores muy elevados de TON y TOF (de casi 20000 y 10000 respectivamente cuando se parte del 4-yodotolueno), usando 0.005 % molar del complejo.
- Los paladacilos resultaron también activos en la reacción de acoplamiento de Heck entre el 4-bromotolueno y el acrilato de metilo y de butilo respectivamente, obteniéndose muy buenos rendimientos de producto de acoplamiento, especialmente cuando se parte del acrilato de butilo (de hasta 99%), usando 0.05% en mol de Pd y con la presencia de TBAB como aditivo.
- Se ha comprobado la actividad catalítica de los paladacilos **3a**, **3b** y **3c** en la reacción de Heck con los rendimientos de los productos de acoplamiento obtenidos, así como los valores de TON y TOF, mostrando una gran efectividad frente a otros sistemas catalíticos reportados.

Referencias

1. (a) Dupont, J., Consorti, C.S., Spencer, J.; *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2527. (b) Herrmann, W.A.; *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 229. (c)
2. Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581
3. Heck, R.F.; Nolley, J.P.; *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320
4. Heck, R.F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518
5. Fitton, P.; Johnson, M.P.; McKeon, J.E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 6
6. Herrmann, W.A.; Elison, M.; Fischer, J.; Koecher, C.; Artus, G.R.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2371
7. Jutand, A.; Mosleh, A.; *Organometallics.* **1995**, *14*, 1810
8. Nishi, K.; Narakawa, Y.; Onoue, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2987
9. Tietze, L.F.; Nöbel, T.; Spescha, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2259
10. Fu, D.K.; Xu, B.; Swager, T.M. *Tetrahedron.* **1997**, *53*, 15487
11. Masters, J.J.; Link, J.T.; Snyder, L.B.; Young, W.B.; Danishefsky, S.W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1723
12. Ashimori, A.; Matsuura, T.; Overman, L.E.; Poon, D.J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6949
13. Whitcombe, N.J.; Hii, K.K.; Gibson, S.E. *Tetrahedron.* **2001**, *57*, 7449
14. Jeffery, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1287
15. Jeffery, T. *Tetrahedron.* **1996**, *52*, 10113
16. Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Roglans, A. *Syn. Lett.* **1997**, 1157
17. Gürtler, C.; Bachwald, S.L. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3107
18. Reetz, M.T.; Westermann, E.; Lohmer, R.; Lohmer, G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8449
19. Gruber, A.S.; Pozebon, D.; Monteiro, A.L.; Dupont, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7345
20. TON = mol producto/mol Pd (No. de ciclos catalíticos); TOF = TON / tiempo (hrs) (No. de ciclos catalíticos por hora).
21. Spencer, A. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *258*, 101.
22. Spencer, A. *J. Organomet. Chem.* **1984**, *270*, 115.
23. Littke, A.F.; Fu, G.C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 3387
24. Schnyder, A.; Aemmer, T.; Indolese, A.F.; Pittelkow, U.; Studer, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 495
25. Cabri, W.; Candiani, I. *Acc. Chem Res.* **1995**, *28*, 2.
26. Qadir, M.; Möchel, T.; Hii, K.K. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 7975
27. Cabri, W.; Candiani, I.; Bedeschi, A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3558
28. Overmann, L.E.; Poon, D. *J. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 518
29. Beller, M.; Zapf, A. *Synlett.* **1998**, 792
30. Van Strijdonck, G.P. F.; Boele, M.D.K.; Kamer, P.C.J.; de Vries, J.G.; van Leeuwen, P.W.N.M.; *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1073.
31. Sakamoto, M.; Shimizu, I.; Yamamoto, A. *Chem Lett*, **1995**, 1101
32. Arduengo III, A.J.; Harlow, R.L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361
33. Herrmann, W.A.; Böhm, V.P.W.; Reisinger, C.P. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 23

34. McGuinness, D.S.; Cavell, K.J.; Skelton, B.W.; White, A.H. *Organometallics*. **1999**, *18*, 1596
35. Peris, E.; Loch, J.A.; Mata, J.; Crabtree, R.H. *Chem Commun*. **2001**, 201
36. (a) Kleinman, J.P. and Dubeck, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1544. (b) Cope, A.C.; Siekman, R.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3272. (c) Cope, A.C.; Friedrich, E.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 909
37. Herrmann, W.A.; Brossmer, C.; Öfele, K.; Reisinger, C.P.; Priermeier, T.; Beller, M.; Fischer, H.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1844
38. Albisson, D.A.; Bedford, R.B.; Scully, P.N. *Tetrahedron Lett*, **1998**, *39*, 9793
39. Ohff, M.; Ohff, A.; van der Boom, M.E.; Milstein, D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11687
40. Morales-Morales, D.; Redón, R.; Yung, C.; Jensen, C.M. *Chem Commun*. **2000**, 1619
41. Dupont, J.; Gruber, A.S.; Zim, D.; Ebeling, G.; Monteiro, A.L.J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1287
42. Dupont, J.; Gruber, A.S.; Fonseca, G.S.; Ebeling, G.; Monteiro, A.L.J. *Organometallics*. **2001**, *20*, 171
43. Bergbreiter, D.E.; Osburn, P.L.; Liu, Y.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9531
44. Echeverren, A.M.; Muñoz, M.P.; Martín-Maute, B.; Fernández-Rivas, C.; Cardenas, D.J. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 338
45. Ohff, M.; Ohff, A.; Milstein, D.J. *Chem. Commun.* **1999**, 357
46. Nowonty, M.; Hanefeld, U.; van Koningsveld, H.; Maschmeyer, T. *Chem Commun*. **2000**, 1877
47. Gladysz, J.A.; Rocaboy, C.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1993
48. Baletskaya, I.P.; Kashin, A.N.; Karlstedt, N.B.; mitin, A.V.; Chepakrov, A.V.; Kazanov, J.M. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *622*, 89.
49. Iyer, S.; Ramesh, C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8981
50. Indolese, A.F.; Studer, M.; Schnyder, A.; Blaser, H.U.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3668
51. Bravo, J.; Cativiela, C.; Navarro, R.; Urriolabeitia, E.P. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *650*, 157
52. Wu, K.M.; Huang, C.A.; Peng, K.F.; Chen, T.F. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 9679
53. a) Fernández, A.; Vásquez-García, D.; Suarez, A.; López-Torres, M.; Villa, J.M. *J. Org. Chem.* **2002**, *654*, 162; b) Pérez, S.; López, C.; Font-Bardía, M. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 3184;
54. a) Kawamoto, T.; Susuki, S.; Konno.; *J. Organomet. Chem.* **2006**, *692*, 257; b) Lopez, C.; Pérez, S.; Solans, X.; Font-Bardía, M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 228
55. Rosa, R.G.; Ebeling, G.; Dupont, J.; Monteiro, A.L. *Synthesis*, **2003**, 2894
56. Ortega-Jiménez, F.; López-Cortés, J.G.; Ortega-Alfaro, M.C.; Toscano, A.; Penieres, G.; Quijada, R.; Álvarez, C. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 454
57. Guzmán López, Laura Isabel. *Evaluación catalítica de un complejo ortopaladado en reacción de Heck*. Tesis de Licenciatura. UNAM. **2007**
58. Rosas Sánchez, Alfredo. *Evaluación catalítica de un complejo ciclopaladado derivado de un ligante tridentado CNS en la reacción de Heck*. Tesis de Licenciatura. UNAM. **2009**
59. Trofimenko, S. *Inorg.Chem.* **1973**, *12*, 1215.
60. Goel, A.B.; Pfeffer, M. *Inorg.Synth.* **1989**, *26*, 211.
61. Yao, Q.; Kinney, E.P.; Zheng, C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2997.

62. Ryabov, A.D. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 403.
63. Parshall, G.W. *Acc. Chem. Res.* **1970**, *3*, 139.
64. Dupont, J.; Beydoun, N.; Pfeffer, M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1989**, 1715.
65. McPherson, H.M.; Wardell, J.L. *Inorg. Chim. Acta* **1983**, *75*, 37.
66. Sole, D.; Vallverdu, L.; Solans, X.; Font-Bardia, M.; Bonjoch, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1587.
67. Grove, D.M.; van Koten, G.; Louwen, J.N.; Noltes, J.G.; Spek, A.L.; Ubbels, H.J.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6609.
68. Dehand, J.; Mauro, A.; Osson, H.; Pfeffer, M.; Santos, R.H.D.; Lechat, J.R. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *250*, 537.
69. Berger, A.; DeCian, A.; Djukic, J.P.; Fischer, J.; Pfeffer, M. *Organometallics* **2001**, *20*, 3230.
70. Hegedus, Louis S. *Transition metals in the synthesis of complex organic molecules*. University Science Books. Mil Valley, CA, **1994**, p 201
71. Cotton, F.A.; Wilkinson, G; *Basic Inorganic Chemistry*. Wiley International edition. **1976**. p 88.
72. Holleman, A.F.; Wiberg, E.; *Inorganic Chemistry*. Academic Press. San Diego CA. **2001**. p 1756
73. Alvarado Beltran, María Isabel. (**2010**). *Síntesis de complejos de paladio a partir de ligantes [C,N,N] y evaluación preliminar de la actividad catalítica de un complejo monomérico*. (Tesis de licenciatura – Universidad San Carlos de Guatemala).
74. Farina, V.; *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1553-1582.
75. Alonso, D. A., Nájera, C., Pacheco, M. C.; *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 172-183.
76. Mino, T., Shirae, Y., Sasai, Y., Sakamoto, M., Fujita T.; *J. Org. Chem*, **2006**, *71*, 6834-6839.
77. Merritt, B.A.; Song, C.; Zhang, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2079
78. McNulty, J.; Capretta, A.; Laritchev, V.; Dyck, J.; Robertson, A.J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1597
79. Oestreich, M.; *The Mizoroki-Heck reaction*, John Wiley & Sons, Ltd; **2009**, p-5
80. Jeffery, T.; *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2667
81. Jeffery, T.; *Tetrahedron*, **1996**, 70.
82. Tsuji, J.; *Acc. Chem. Res.* **1969**, *2*, 144.
83. Moritani, I., Fujiwara, Y.; *Synthesis*, **1973**, 524.
84. Beletskaya, I.P.; Kashin, A.N.; Karlstedt, N.B.; Mitin, A.V.; Cheprakov, A.V.; Kazankov, G.M. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *622*, 89.
85. Oestreich, M.; *The Mizoroki-Heck reaction*, John Wiley & Sons, Ltd; **2009**, p-63
86. Mc Murry, John; *Organic Chemistry, Seventh Ed*, Brooks/Cole, **2008**, p-211